

Struktur und Funktion des episodischen und semantischen Gedächtnisses bei der sehr frühen Alzheimer Krankheit

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Würde
einer Doktorin der Philosophie
vorgelegt der
Fakultät für Psychologie
der Universität Basel

von

Daniela Ingrid Hirni

aus Interlaken (BE)

Basel, 2015

Originaldokument gespeichert auf dem Dokumentenserver der Universität Basel
edoc.unibas.ch

Genehmigt von der Fakultät für Psychologie

auf Antrag von

PD. Dr. phil. Kirsten I. Taylor

Prof. Dr. phil. Klaus Opwis

Basel, den 13.11.2014

Prof. Dr. Roselind Lieb

Vorsitzender der Kommission

Professor Dr. phil. Jens Gaab

Extraordinarius für Klinische Psychologie und Psychotherapie an der Fakultät für Psychologie der Universität Basel

Gutachter

PD Dr. phil. Kirsten I. Taylor

Forschungsgruppenleiterin an der Memory Clinic, Universitäres Zentrum für Altersmedizin Basel, Felix Platter-Spital, Basel

Professor Dr. phil. Klaus Opwis

Ordinarius für Allgemeine Psychologie und Methodologie an der Fakultät für Psychologie der Universität Basel

Danksagung

Die Möglichkeit an der Memory Clinic Basel mein Doktorstudium zu absolvieren, weiss ich sehr zu schätzen. Die Ausbildungsjahre haben mein theoretisches und praktisches Wissen über die Alzheimer Krankheit enorm erweitert und mich auch in meiner persönlichen Entwicklung mitbeeinflusst. Auf diesem Weg, der von Höhen und Tiefen geprägt war, haben mich viele Menschen begleitet und unterstützt. Sie haben massgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein herzlichster Dank möchte ich meiner Supervisorin Frau PD Dr. Kirsten I. Taylor aussprechen. Die fachliche und menschliche Unterstützung, die ich von ihr erfahren durfte, ist von unschätzbarem Wert und die Basis für das Gelingen meiner Arbeit. Die Zusammenarbeit war stets von grosser Freude, Leidenschaft und Vertrauen geprägt.

Herrn Prof. Andreas U. Monsch danke ich für seine Grosszügigkeit. Ich danke ihm, dass er mir einen Ausbildungsplatz an der Memory Clinic ermöglicht hat und mir die Chance gegeben hat, auch praktische Erfahrungen im Bereich der Neuropsychologie zu sammeln.

Prof. em. Alphonse Probst danke ich für die Bereitschaft, dass er sein grosses Wissen über Neuroanatomie und -pathologie an mich weiter gegeben hat. Nebst den vielen bereichernden, fachlichen und persönlichen Diskussionen hat er mich auch gelehrt, die Schönheit aller Dinge zu erkennen.

Bei Frau lic. phil. Ursi Kunze bedanke ich mich für ihre grosse Hilfe bei der Zusammenstellung der Rohdaten und Herrn Dr. rer. nat. Manfred Berres danke ich für die Beratung und Durchführung der statistischen Analysen.

Während der Zeit in Basel sind auch neue Freundschaften entstanden, mit denen ich die Freuden und Leiden des Doktorstudiums teilen konnte. Insbesondere Beatrice Rumpel, Irene Härdi und Fatma Oeksuez danke ich für ihre Freundschaft und die bereichernden und humorvollen Gespräche. Sasa Kivisaari und Simone Egli, wie auch allen anderen Mitdoktoranden (Panagiota Mistridis, Irene Beck, Sabine Krumm, Marc Bär und Nicole Schmid) danke ich für den regen fachlichen und persönlichen Austausch.

Meinen Eltern danke ich für ihre grosse emotionale Unterstützung während all meiner Ausbildungsjahre und für die liebevolle Betreuung unseres Sohnes, damit ich die Dissertationsschrift zu Ende schreiben konnte.

Ein grosser Dank geht auch an meinen Mann Peter Wullschleger. Er hat das Projekt „Dissertation“ immer und uneingeschränkt mitgetragen und mich sowohl emotional wie auch in technischen Fragen stets unterstützt. In den letzten Monaten hielt er mir so gut als möglich den Rücken frei, sodass ich mich vollumfänglich auf meine Arbeit konzentrieren konnte.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Sohn Moritz. Er liess sich nicht anmerken, dass er doch manche Stunde auf mich verzichten musste und schenkte mir immer ein Lächeln wenn ich nach Hause kam. Seine Fröhlichkeit hat mir während des Fertigstellens der Dissertation viel Leichtigkeit und viele beglückende Augenblicke geschenkt.

Erklärung zur selbstständigen Anfertigung der Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt wurden und die Zitate gekennzeichnet sind. Bei der Zusammenstellung des Materials und der Abfassung der Arbeit erhielt ich ausser der in der Danksagung erwähnten Unterstützung keine weitere Hilfe.

Die vorliegende Dissertation ist noch keiner anderen Fakultät zur Begutachtung eingereicht worden.

Ich bezeuge mit meiner Unterschrift, dass meine Angaben über die bei der Abfassung der Dissertation benutzten Hilfsmittel, über die mir zuteil gewordene Hilfe sowie über frühere Begutachtung meiner Dissertation in jeder Hinsicht der Wahrheit entsprechen und vollständig sind.

Basel, Juli 2014

Daniela I. Hirni

Man muss erst beginnen, sein Gedächtnis
zu verlieren, und sei's nur stückweise, um
sich darüber klar zu werden, dass das
Gedächtnis unser ganzes Leben ist. Ein
Leben ohne Gedächtnis wäre kein Leben.
Unser Gedächtnis ist unser Zusammenhalt,
unser Grund, unser Handeln, unser Gefühl.
Ohne Gedächtnis sind wir nichts.

(Luis Bunuel)

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	8
2. Einleitung	9
2.1. Die Alzheimer Krankheit	9
2.2. Das Mild Cognitive Impairment	12
2.3. Struktur und Funktion des anterioren medialen Temporallappens	14
2.3.1. Das klassische Gedächtnismodell	16
2.3.2. Funktionale Spezialisierung des Gedächtnisses	18
2.3.2.1. Implikationen für die Früherkennung der Alzheimer Demenz	24
3. Wissenschaftliche Arbeiten	26
3.1. Studie I: Early-Stage Mild Cognitive Impairment: Cognitive, Imaging and Cerebrospinal Fluid Markers for Conversion and Cognitive Decline	27
3.2. Studie II: Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease	45
3.3. Studie III: Impaired medial perirhinal and entorhinal cortex functioning twelve years preceding diagnosis of Alzheimer's dementia	77
4. Generelle Diskussion	94
4.1. Prognose bei frühen MCI Patienten	94
4.2. Struktur und Funktion des episodischen und semantischen Gedächtnisses	99
4.2.1. Funktionale Spezialisierung	99
4.2.2. Einheitliches Gedächtnissystem	105
4.3. Die Neuroanatomie des semantischen Gedächtnisses	106
4.4. Auf der Suche nach den ersten Anzeichen der Alzheimer Demenz	108
5. Ausblick	114
6. Literaturverzeichnis	119
Appendix A: Supplementäres Material der Studie I	133
Appendix B: Supplementäres Material der Studie II	201
Appendix C: Supplementäres Material der Studie III	202
Curriculum vitae	208

Abkürzungen

Aβ	Amyloid- β -Peptide
Aβ₁₋₄₂	Amyloid- β -Peptide mit 42 Aminosäuren
AD	Alzheimer Demenz
aMCI	amnesic Mild Cognitive Impairment
aMTL	anteriorer medialer Temporallappen
AK	Alzheimer Krankheit
CSF	Cerebrospinal fluid
ERK	Entorhinaler Kortex
DTI	Diffusion Tensor Imaging
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
HP	Hippocampus
ILF	Inferiores longitudinales Faserbündel
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
mPRK	medialer perirhinaler Kortex
PRK	Perirhinaler Kortex
PHK	Parahippocampaler Kortex
p-Tau	phosphor Tau
ROI	Region of Interest
RPS	Regional Primacy Score
SD	Semantische Demenz
t-Tau	total Tau
VBM	voxel-basierte Morphometrie

1. Zusammenfassung

Ein Hauptziel der Alzheimerforschung ist, die frühesten Zeichen der Krankheit zu finden, damit Therapien zu einem Zeitpunkt eingesetzt werden können, an dem die meisten mentalen Funktionen noch intakt sind. In der klinischen Praxis gelten zurzeit episodische Gedächtnisdefizite als erste Anzeichen der Alzheimer Krankheit (AK), die mit einer Atrophie des entorhinalen Kortex (ERK) und des Hippocampus (HP) einhergehen. Nebst Gedächtnisproblemen und Hirnatrophien werden zudem auch pathologische Liquorwerte für die Vorhersage einer späteren Alzheimer Demenz (AD) bei Mild Cognitive Impairment Patienten (MCI; prodromales Stadium der AD) herangezogen. Welche Kombination dieser Messungen bei *frühen* MCI Patienten am prädiktivsten ist, ist bis anhin aber noch nicht geklärt. Das Ziel der Studie I war deshalb, die Antwort auf diese Frage zu finden. Um die prädiktiven kognitiven Funktionen der AD spezifischer zu betrachten, haben wir in der Studie II und III anhand des sog. „functional specialization“ Modell des Gedächtnisses die Gedächtnisfunktionen erforscht, die bereits im präklinischen Stadium der Krankheit von der neurofibrillären Pathologie betroffen sind und deshalb beeinträchtigt sein sollten.

Die Studie I analysierte bei frühen MCI Patienten (N=36) anhand uni- und multivariater Cox Regressionsmodellen sowohl kognitive (freier verzögerter Abruf und „Regional Primacy Score“ (RPS)), wie auch biologische Marker (CSF: $A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-42}/t\text{-Tau}$; MRI: ERK, HP Atrophie, Fornix Integrität). Wir konnten zeigen, dass insbesondere der RPS eine spätere AD vorhersagen kann, wobei die Prädiktion der AD in Kombination mit $A\beta_{1-42}$ noch zusätzlich erhöht werden konnte.

Die neurofibrilläre Pathologie der AK beginnt weder im ERK, noch im HP sondern im perirhinalen Kortex (PRK). Das „functional specialization“ Modell des Gedächtnisses nimmt an, dass verschiedene Regionen im anterioren medialen Temporallappen (aMTL) unterschiedliche Gedächtnisfunktionen unterstützen. Demnach ist der PRK wichtig für das semantische Objektgedächtnis und der ERK/HP wichtig für das episodische Gedächtnis. In Bezug auf die AK, bei welcher zuerst der PRK und erst danach der ERK/HP von der neurofibrillären Pathologie betroffen ist, sagt das Modell also voraus, dass das semantische Objektgedächtnis vor den episodischen Erinnerungen beeinträchtigt ist.

In der Studie II haben wir klinische Messungen des episodischen und semantischen Gedächtnisses in Verbindung mit MRI-basierten Messungen des ERK/HP und PRK bei Gesunden (n=130), aMCI (n=32) und frühen AK (n=10) Patienten analysiert. Voxel-basierte Regressionsanalysen zeigten, dass, wenn der Effekt des jeweils anderen Gedächtnisses kontrolliert wurde, das episodische Gedächtnis mit der grauen und weissen Substanz des ERK/HP und das semantische Objektgedächtnis mit der grauen Substanz des PRK und ERK/HP und der weissen Substanz des PRK zusammenhing. Diese Resultate bestätigen anhand gängiger klinischer Tests eine funktionale Spezialisierung des aMTL und weisen darauf hin, dass bei der präklinischen AK das semantische Objektgedächtnis möglicherweise vor dem episodischen Gedächtnis beeinträchtigt ist.

Die Studie III testete deshalb, ob bei der frühen AK das semantische vor dem episodischen Gedächtnis beeinträchtigt ist. Um dies zu überprüfen haben wir Formeln entwickelt, welche die PRK und ERK Integrität (d.h. kortikale Dicke) anhand gängiger neuropsychologischer Tests bei Gesunden (n=31) und frühen AD Patienten (n=58) schätzten. In einem unabhängigen Datenset haben diese Formeln den longitudinalen Verlauf der PRK und ERK Funktionalität bei 28 Gesunden, die im Verlauf eine AD entwickelt haben (NC-AD) und 28 „pairwise-matched“ stabilen Gesunden (NC-NC) abgeschätzt. Sog. „mixed models“ zeigten, dass sowohl die geschätzte PRK wie auch die geschätzte ERK Funktionalität bei NC-AD reduzierter war als bei NC-NC und zwar zum frühesten möglichen Datenzeitpunkt, d.h. 12 Jahre vor der klinischen AD Diagnose. Vier Jahre vor der Diagnose konnte zudem ein weiterer Abfall der PRK und ERK Funktionalität verzeichnet werden, zu einem Zeitpunkt, der ungefähr der Diagnose eines MCI entspricht. Diese Resultate weisen darauf hin, dass die PRK Funktionalität schon früh im Verlauf der AK beeinträchtigt ist und ein weiterer wichtiger Marker für die frühe AD darstellt.

2. Einleitung

2.1. Die Alzheimer Krankheit

Die Alzheimer Krankheit (AK) ist die häufigste Ursache einer Demenzerkrankung und ist eine langsam progrediente, neurodegenerative Krankheit, die vor allem Menschen ab der 6. Lebensdekade betrifft (Bundesamt für Statistik (BFS), 2011a; Wallesch & Förstl, 2012). Die Prävalenzrate der Demenz steigt mit zunehmendem Alter deutlich an (Bundesamt für Statistik (BFS), 2011a; Wallesch & Förstl, 2012). So ist zwischen dem 65. und 69. Lebensjahr jede fünfzigste Person davon betroffen, während es in der Altersgruppe 80-84 schon jede achte Person ist (Bundesamt für Statistik (BFS), 2011a; Hofman et al., 1991). Zurzeit leben ca. 110'000 Demenzpatienten in der Schweiz und aufgrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung wird angenommen, dass sich diese Zahl im Jahre 2030 und 2050 verdoppelt bzw. verdreifacht (Kraft, Marti, Werner, & Sommer, 2010; Monsch et al., 2012). Diese starke Zunahme dementer Patienten geht mit hohen sozioökonomischen Kosten einher (Kraft et al., 2010). Im Jahre 2007 wurden die Kosten der Demenz auf insgesamt CHF 6.3 Mrd. pro Jahr geschätzt, wobei die direkten Kosten wie Arztbesuche, Diagnosestellung, Medikamente, Spitex und Spital- oder Heimaufenthalte das Gesundheitswesen belasten (CHF 3.5 Mrd.) und die indirekten Kosten wie Betreuungs- und Pflegeleistungen (CHF 2.8 Mrd.) von den Angehörigen getragen werden (Kraft et al., 2010). Die Betreuung dementer Patienten ist für die Angehörigen aber oftmals eine körperliche und psychische Belastung. So zeigte eine kürzlich durchgeführte longitudinale Studie, dass die Betreuung eines dementen Ehepartners mit einem vier mal höheren Risiko einhergeht, eine Depression zu entwickeln (Joling et al., 2010).

Histopathologisch ist die AK durch zwei Merkmale charakterisiert: Intrazelluläre neurofibrilläre Bündel und extrazelluläre senile Plaques (Braak & Braak, 1991). Die Neurofibrillenbündel („Neurofibrillary Tangles“) bestehen hauptsächlich aus hyperphosphorylierten Tau-Proteinen und die senilen Plaques beinhalten Ablagerungen von Amyloid- β -Peptiden, die ein Spaltenprodukt des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) sind (Wallesch & Förstl, 2012). Ob und wie die Tau- und Amyloid- β -Pathologie miteinander in Verbindung stehen, ist bis anhin noch nicht geklärt (Wallesch & Förstl, 2012).

Im Gegensatz zu den senilen Plaques korrelieren aber die neurofibrillären Bündel mit kognitiven Defiziten (Giannacopoulos, 2003) und schreiten im Verlauf der typischen AK in systematischer Weise im Gehirn fort (Braak & Braak, 1991). Als erstes sind Ablagerungen im medialen Teil des perirhinalen Kortex (mPRK) ersichtlich (Stufe I) bevor sie sich dann weiter in den entorhinalen Kortex (ERK) (Stufe II) über den Hippocampus (HP) und temporalen Neokortex (Stufe III) bis hin zu Assoziations- (Stufe IV) und weiteren primär sensorischen Arealen (Stufe V) ausbreiten (Braak & Braak, 1991; Taylor & Probst, 2008).

Dank technischen Fortschritten können Tau und Amyloid- β (A β) in der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit [in Englisch: Cerebrospinal fluid (CSF)] und in der Amyloid-Bildgebung anhand verschiedenen Liganden, wie bspw. „Pittsburgh Compound B“ (PiB), beim lebenden Menschen bestimmt werden (Wallesch & Förstl, 2012). Diagnostisch wegweisend sind die CSF Parameter Amyloid- β -Peptide mit 42 Aminosäuren (A β_{1-42}) sowie das Gesamt- und Phospho-Tau-Protein (t-Tau und p-Tau) (Albert et al., 2011; Bibl & Wiltfang, 2008). Eine erhöhte A β und Tau Ablagerung im Gehirn wird im Liquor durch einen niedrigen A β_{1-42} und einen erhöhten t- und p-Tau Level gemessen (Bibl & Wiltfang, 2008). Insbesondere Tau reflektiert die mit der AK verbundene neuronale Beschädigung, die mit strukturellen (z.B. Hirnatrophie) und funktionellen Veränderungen einhergeht (Albert et al., 2011).

In der klinischen Praxis werden zurzeit episodische Gedächtnisdefizite als erste kognitive Anzeichen der Alzheimer Demenz (AD) betrachtet und gehen mit dem sog. „amnestic Mild Cognitive Impairment“ (aMCI) einher (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004). Zudem muss sowohl mindestens eine weitere kognitive Domäne (bspw. Aphasie, Apraxie, Agnosie oder exekutive Funktionen) beeinträchtigt als auch eine bedeutsame Veränderung im sozialen und beruflichen Alltag beobachtbar sein, damit die klinische Diagnose einer AD gestellt werden darf (DSM IV, American Psychiatric Association., 1994). In der klinischen Praxis werden episodische Gedächtnisstörungen typischerweise mit neuropsychologischen Tests erfasst, die den freien verzögerten Abruf zuvor gelernter verbaler und nonverbaler Inhalte erfordern. In der Tat erreichen Alzheimer Patienten tiefere Werte in diesen episodischen Gedächtnistests, wobei die tiefen Testwerte mit einer Volumenminderung der grauen

Substanz von Hirnstrukturen im anterioren medialen Temporallappen (aMTL), insbesondere des HP und ERK einhergehen (Davies, Graham, Xuereb, Williams, & Hodges, 2004; Killiany et al., 2002; Petersen et al., 2000). Wenn die Diagnose der AD gestellt wird, sind also schon relativ schwere Gedächtnisbeeinträchtigungen vorhanden und die damit verbundene Hirnschädigung ist bereits weit fortgeschritten. Eines der wichtigsten Ziele der AK Forschung ist deshalb, die Krankheit zu einem Zeitpunkt zu entdecken, an dem die meisten mentalen Funktionen noch intakt sind und das Gehirn so wenig wie möglich beschädigt ist. Dadurch können medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien so früh als möglich eingesetzt werden, so dass sie für den Patienten am nützlichsten sind, wobei die Lebensqualität verbessert und Heimeintritte verzögert werden können (Lopez et al., 2009; Monsch et al., 2012; Olazarán et al., 2010). Durch eine frühe Diagnosestellung kann auch den Angehörigen und Pflegenden von Beginn an professionelle psychosoziale Unterstützung angeboten werden, so dass deren körperliche und psychische Belastung reduziert werden kann (Monsch et al., 2012). Zudem ist die Früherkennung der AK wichtig, um die Krankheit wie auch deren Verlauf besser zu verstehen und um neue Medikamente zu entwickeln, die die Alzheimer spezifische neurofibrilläre Pathologie direkt beeinflussen und dadurch die Krankheit so früh als möglich verlangsamt oder gar gestoppt werden kann (Wallesch & Förstl, 2012).

In Bezug auf die Frühdiagnostik der AK gewinnen bildgebende Biomarker (z.B. Hirnatrophie) und biochemische Veränderungen im Liquor zunehmend an Bedeutung, da die Parameter $A\beta_{1-42}$ und Tau den neuropathologischen Prozess der Krankheit reflektieren (Albert et al., 2011). Dies drückt sich auch in den neu formulierten Forschungskriterien zur Diagnose einer AD aus (Dubois et al., 2007; McKhann et al., 2011). Diese betonen zwar weiterhin die Wichtigkeit episodischer Gedächtnisdefizite, verlangen jedoch auch, dass Auffälligkeiten in mindestens einem Biomarker [u.a. Atrophie des aMTL (ERK, HP Atrophie) und/oder pathologische $A\beta_{1-42}$ oder Tau Liquorwerte] für die Diagnose einer wahrscheinlichen AK ersichtlich sind (Dubois et al., 2007; McKhann et al., 2011). In Bezug auf die Abfolge der kognitiven und biologischen Marker legen Jack et al. (2013) in ihrem hypothetischen Modell zur Früherkennung der AK dar, dass in der präklinischen Phase der Krankheit zuerst

biochemische Veränderungen des Gehirns ($A\beta_{1-42}$ erniedrigt und Tau erhöht), dann bildgebende Marker (Amyloid-Ablagerungen und Neurodegeneration im Gehirn) und erst kurz vor einer klinischen AD Diagnose, d.h. zum Zeitpunkt des sog. Mild Cognitive Impairment, die kognitiven Funktionen beeinträchtigt sind.

2.2. Das Mild Cognitive Impairment

Das Mild Cognitive Impairment (MCI) Syndrom bezieht sich auf eine leichte kognitive Beeinträchtigung, bzw. auf eine leichte Verschlechterung verschiedener kognitiver Funktionen, wobei die Alltagsfunktionalität weitgehend erhalten ist (Petersen, Smith, Waring, Ivnik, & Tangalos, 1999; Winblad et al., 2004). Wenn eine leichte Gedächtnisstörung im Vordergrund steht, spricht man von einem amnestic MCI (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004). Ein MCI kann unterschiedliche Ursachen haben. So kann z.B. die AK, aber auch vaskuläre oder andere neurodegenerative Prozesse, wie auch ein depressives Zustandsbild oder ein langjähriger Alkoholkonsum die leichte kognitive Störung verursachen, die sich im besten Falle sogar wieder zurückbildet (Bunce, Batterham, Christensen, & Mackinnon, 2014; Erkinjuntti & Gauthier, 2009; Svenningsson, Westman, Ballard, & Aarsland, 2012). Da nicht jedem MCI Patient eine AK zugrunde liegt, aber jeder AD Patient das Stadium des MCI erlebt hat, spricht man auch vom Prodromalstadium der AD (Petersen, 2004).

Die neuen NIA-AA Kriterien (Albert et al., 2011) schätzen anhand klinischer Kernkriterien und biologischen Forschungskriterien die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden AK ab. So ist die Wahrscheinlichkeit einer AK hoch, wenn neben klinischen Kernkriterien (episodische Gedächtnisprobleme) (Petersen et al., 1999; Petersen, 2004; Winblad et al., 2004) auch pathologische Liquorwerte wie $A\beta_{1-42}$ (erniedrigt) und Biomarker der Neurodegeneration (erhöhte Tau Werte oder Volumenminderungen) beobachtet werden können (Albert et al., 2011). Wenn entweder nur tiefe $A\beta_{1-42}$ Werte oder Hinweise einer Neurodegeneration ersichtlich sind und Beeinträchtigungen im episodischen Gedächtnis verzeichnet werden können, wird die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden AK als mittelhoch eingeschätzt (Albert et al., 2011). In der Tat sagen episodische

Gedächtnisprobleme (d.h. das aMCI) (Gallagher et al., 2010), wie auch die damit verbundene ERK und HP Atrophie bei eher fortgeschrittenen MCI Patienten die Entwicklung einer späteren AD voraus (deToledo-Morrell et al., 2004; Devanand et al., 2007; Vos et al., 2012). Zudem konnte gezeigt werden, dass pathologische $A\beta_{1-42}$ und Tau Werte das jährliche Risiko für eine Konversion zur AD um 27% erhöhen, wobei das Risiko bei unauffälligen Liquorwerten nur 1% beträgt (Hansson et al., 2006). Um die Wahrscheinlichkeit einer AK abzuschätzen gilt ferner die kombinierte Bestimmung unterschiedlicher Marker als informativ. So konnte gezeigt werden, dass die Vorhersage einer AD genauer war, wenn $A\beta_{1-42}$ und Tau in Kombination ($A\beta_{1-42}$ /Tau) anstatt einzeln gemessen wurden (van Rossum, Vos, Handels, & Visser, 2010; Vos et al., 2012), wobei die prädiktive Wertigkeit nochmals erhöht werden konnte, wenn zudem auch bildgebende Marker (Volumenminderung) berücksichtigt wurden (Vos et al., 2012). Auch die Kombination von kognitiven und biologischen Variablen scheint vielversprechend zu sein, um eine AD Konversion bei MCI Patienten so präzise wie möglich vorherzusagen (Devanand et al., 2007; Landau et al., 2010). So konnte z.B. gezeigt werden, dass MCI Patienten, die ein auffälliges FDG-PET *und* eine verringerte episodische Gedächtnisleistung aufwiesen, ein grösseres Risiko für eine Konversion hatten als Patienten, bei denen Auffälligkeiten in nur einem Parameter verzeichnet werden konnten (Landau et al., 2010). Um die Wahrscheinlichkeit einer AK abzuschätzen, scheint also die multiparametrische Analyse der Bestimmung eines einzelnen kognitiven und biologischen Markers überlegen zu sein.

Es ist anzunehmen, dass sich im Verlauf der AK die Krankheitscharakteristiken in Abhängigkeit vom neurofibrillären pathologischen Prozess ändern (Buchhave et al., 2012; Egli et al., 2014). D.h. kognitive und biologische Variablen, die bei fortgeschrittenen MCI Patienten prädiktiv sind, müssen nicht zwangsläufig auch prädiktiv bei frühen MCI Patienten sein. Da das Ziel der vorliegenden Dissertation die Identifizierung der frühesten Veränderungen der AK ist, war das Ziel der Studie I herauszufinden, welche kognitiven und biologischen Messungen oder welche Kombination dieser Messungen bei *frühen* MCI Patienten [Mini Mental State Examination (MMSE) ≥ 27], d.h. Patienten die erst einige Jahre später das Stadium der AD erreichen, am prädiktivsten für eine Konversion zur AD

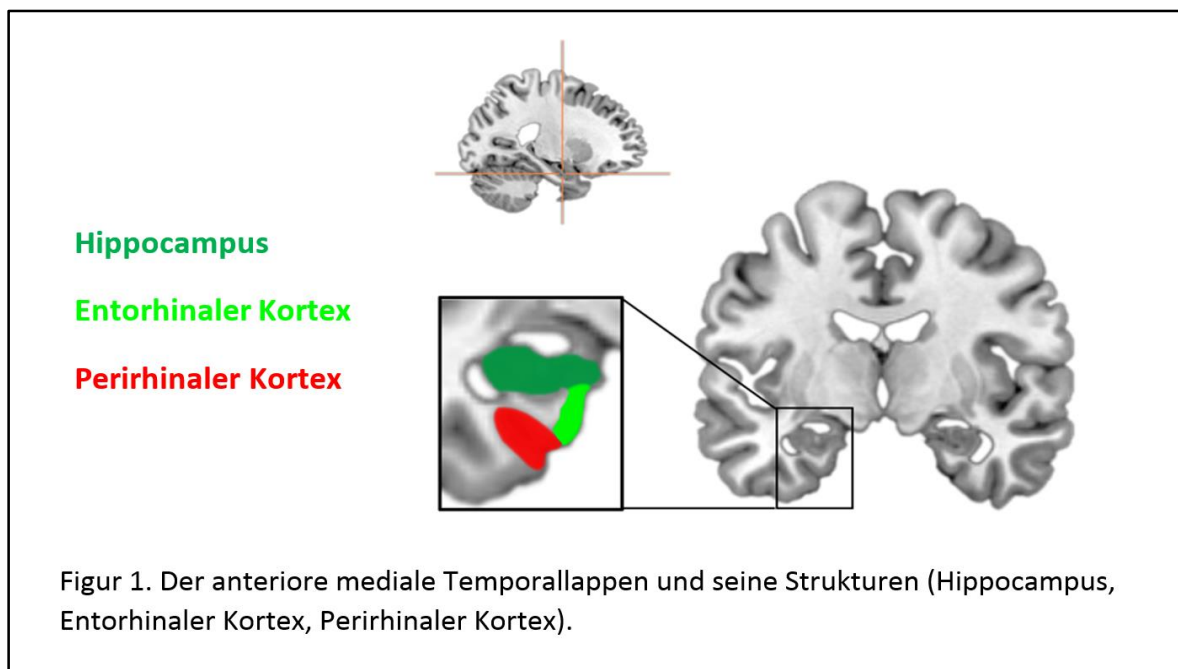
oder einer kognitiven Verschlechterung sind. Bei frühen MCI Patienten (N=36) haben wir deshalb anhand univariater und multivariater Cox Regressionsmodellen sowohl kognitive (freier verzögerter Abruf und „Regional Primacy Score“ des episodischen Gedächtnisses), wie auch biologische Marker (CSF: $A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-42}/t\text{-Tau}$; MRI: ERK, HP Atrophie, Fornix Integrität) individuell und in Kombination analysiert.

Kognitive Funktionen sind für die AD Diagnostik äusserst wichtig, da weder Volumenminderungen bestimmter Hirnstrukturen, noch pathologische Liquorwerte, sondern Veränderungen in kognitiven Funktionen den Patienten veranlassen, eine klinische Praxis aufzusuchen. Das Ziel der wissenschaftlichen Studien II und III war deshalb die prädiktiven kognitiven Funktionen spezifischer zu betrachten und jene Gedächtnisfunktionen zu erforschen, die bereits im präklinischen Stadium der Demenz beeinträchtigt sind. Da die mit kognitiven Dysfunktionen assoziierte neurofibrilläre Pathologie der AK im mPRK des aMTL beginnt (Braak & Braak, 1991; Taylor & Probst, 2008), rücken die vom PRK unterstützten kognitiven Funktionen ins Zentrum, wenn es um die Frage nach den ersten kognitiven Anzeichen der AK geht. Die kognitiven Funktionen des PRK als Teil des aMTL werden deshalb in den folgenden Abschnitten genauer beschrieben.

2.3. Struktur und Funktion des anterioren medialen Temporallappens

Seit dem Patienten H.M. ist bekannt, dass der aMTL wichtig für das Gedächtnis ist (Corkin, 1984; Squire, Stark, & Clark, 2004). H.M. litt an schweren epileptischen Anfällen, zu deren Behandlung ihm der Chirurg William Scoville 1953 operativ beidseitig den aMTL entfernte. Die Operation reduzierte zwar die Anfälle, führte jedoch zu schwerwiegenden anterograden Gedächtnisdefiziten, die sich v.a. auf ein Speicherdefizit von Ereignissen und Fakten nach der Operation bezogen. Auch eine geringe retrograde Amnesie, d.h. die Schwierigkeit Erinnerungen vor der Operation abzurufen, wurde bei erhaltener Intelligenz und motorischem Lernen beobachtet (Corkin, 1984). So wurde vermutet, dass der aMTL wichtig für das deklarative Gedächtnis ist (Corkin, 1984; Squire et al., 2004; Squire & Zola-

Morgan, 1991). Nach Tulving (1972) umfasst das deklarative Gedächtnis sowohl episodische Erinnerungen, d.h. Erinnerungen, die durch einen zeitlichen und räumlichen Kontext charakterisiert sind (wann habe ich was wo gemacht?) als auch semantische Erinnerungen, d.h. Welt- und Faktenwissen, die unabhängig vom Kontext sind. Das Wissen über Amnesien, die Anatomie des aMTL sowie den genauen Schädigungsort, welcher die Defizite verursachte, war bis dahin aber noch weitgehend unbekannt (Corkin, 1984). Dieser Fallbericht motivierte zu intensiver Forschung an nicht-menschlichen Primaten, wobei ein Tiermodell des menschlichen Gedächtnisses entwickelt und die relevanten Substrukturen des „medialen Temporallappen Gedächtnissystems“ identifiziert wurden. Diese umfassten den PRK, ERK, HP und den anatomisch etwas weiter hinten gelegenen parahippocampalen Kortex (PHK) (Squire & Zola-Morgan, 1991) (vgl. Figur 1). Inwiefern die einzelnen Substrukturen die deklarativen Gedächtnisprozesse unterstützen und welche kognitiven Funktionen ihnen im Speziellen zukommen, ist bis anhin aber noch nicht restlos geklärt. Im Folgenden werden zwei Gedächtnismodelle des aMTL diskutiert.



2.3.1. Das klassische Gedächtnismodell

Dem Fall H.M. folgten Tierstudien, die allesamt zum Ziel hatten, die Struktur und Funktion des aMTL zu identifizieren. So wurden bei nicht-menschlichen Primaten und Nagern die einzelnen aMTL Subregionen systematisch beschädigt und die entsprechenden Auswirkungen studiert (Squire et al., 2004; Squire & Zola-Morgan, 1991). Die daraus gewonnene Erkenntnis war, dass Läsionen des HP deklarative Gedächtnisdefizite (d.h. sowohl episodische wie auch semantische Gedächtnisdefizite) verursachten und diese durch Läsionen benachbarter MTL Substrukturen, wie z.B. dem PRK, ERK oder dem PHK, verstärkt wurden. Ferner legten die Beobachtungen nahe, dass isolierte Beschädigungen des PRK und PHK zu qualitativ ähnlichen kognitiven Ausfällen führten wie bei einer isolierten HP Läsion (Squire & Zola-Morgan, 1991).

Diese Befunde wurden auch durch die Beobachtung amnestischer Patienten bestätigt. So waren z.B. Patienten mit selektiver HP Schädigung sowohl beim Erinnern des Kontexts eines Stimulus (episodisches Gedächtnis) wie auch beim Erinnern eines Stimulus ohne seinen Kontext (semantisches Gedächtnis) beeinträchtigt (Manns, Hopkins, Reed, Kitchener, & Squire, 2003) und vergleichbare Gedächtnisdefizite zeigten sich auch bei PRK beschädigten Patienten (Buffalo, Reber, & Squire, 1998). Ferner legten Beobachtungen an Patienten nahe, dass das Ausmass der Gedächtnisdefizite umso ausgeprägter war, je ausgedehnter die Läsionen innerhalb des aMTL waren (Squire et al., 2004; Zola-Morgan, Squire, & Ramus, 1994). Diese ersten Erkenntnisse der kognitiven Funktionen des aMTL, bzw. dessen Substrukturen, führten zu der weitverbreiteten und einflussreichen Ansicht, dass die unterschiedlichen aMTL Substrukturen (d.h. HP, ERK, PRK und PHK) ein einheitliches System bilden und sowohl episodische wie auch semantische deklarative Gedächtnisinhalte unterstützen (Corkin, 2002; Squire et al., 2004). Das daraus resultierende "klassische" Gedächtnismodell geht also davon aus, dass die Art der deklarativen Gedächtnisdefizite (d.h. ob eine Person nach Schädigung bestimmter Substrukturen des aMTL v.a. episodische oder semantische Gedächtnisdefizite hat) nicht von der Lokalisation, sondern vom Ausmass der beschädigten aMTL Substrukturen abhängt (Zola-Morgan et

al., 1994) und somit alle Substrukturen jegliche Formen des deklarativen Gedächtnisses, d.h. sowohl episodische wie auch semantische Gedächtnisprozesse, unterstützen.

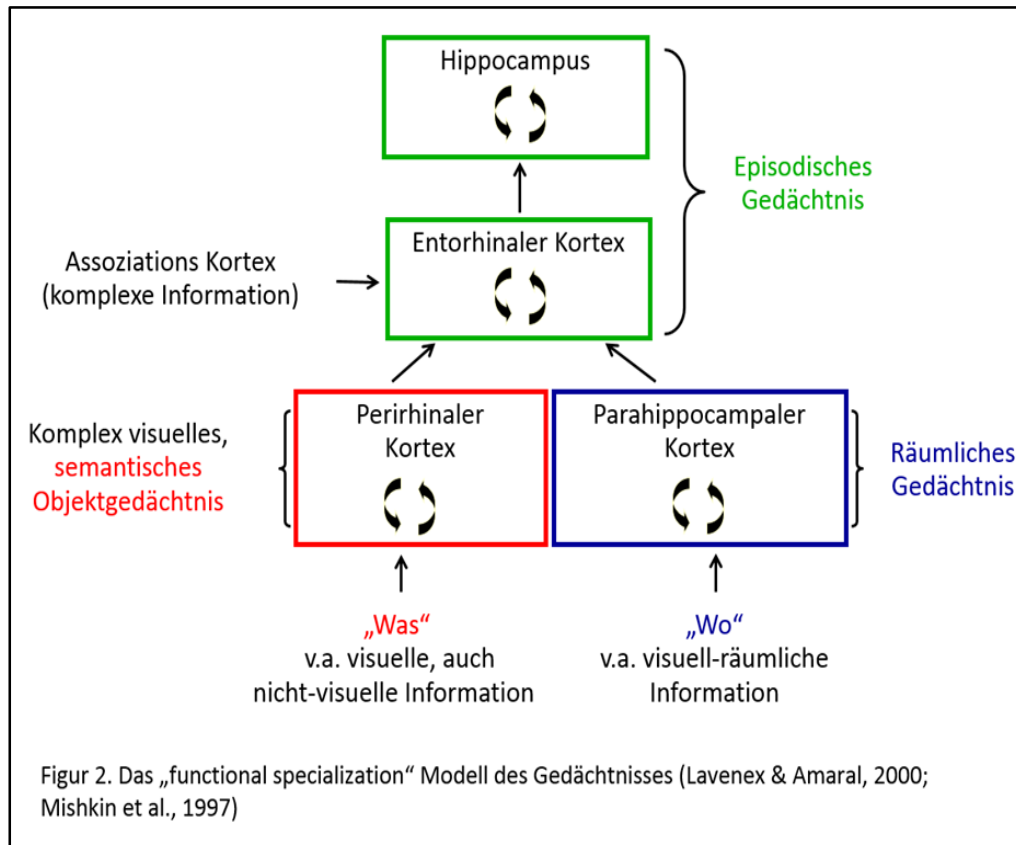
Die später beschriebene revidierte Fassung des klassischen Gedächtnismodells betont die Wichtigkeit anteriorer temporaler Areale für das semantische Gedächtnis (Patterson, Nestor, & Rogers, 2007) und gründet hauptsächlich auf Studien mit Patienten, die an einer semantischen Demenz (SD) leiden. Das sog. „hub and spoke“ Modell (Lambon Ralph & Patterson, 2008; Patterson et al., 2007) des semantischen Gedächtnisses nimmt an, dass konzeptionelle Repräsentationen in modalitätsspezifischen Assoziationsarealen (sog. „spokes“) kodiert werden, wobei diese multimodalen Informationen schliesslich in einen semantischen Knotenpunkt (sog. „hub“) integriert werden. Die Beschädigung der Hirnregion, die diesen semantischen Knotenpunkt repräsentiert, hat also eine multimodale semantische Beeinträchtigung zur Folge, wie sie oft an SD Patienten beobachtet werden kann (Lambon Ralph & Patterson, 2008; Patterson et al., 2007). Eine Läsion-Symptom Korrelationsstudie und eine voxel-basierte Morphometrie (VBM) Studie bei SD Patienten legen nahe, dass insbesondere der linke temporale Pol und inferiore laterale temporale Areale, aber nicht der im aMTL gelegene PRK, mit der semantischen Gedächtnisleistung zusammenhängen (Levy, Bayley, & Squire, 2004; Mummery et al., 2000) und der Schweregrad der semantischen Gedächtnisdefizite vom Ausmass der Schädigungen der anterioren lateralen temporalen Arealen abhängt (Schmolck, Kensinger, Corkin, & Squire, 2002). Diese Beobachtungen führten zu der Ansicht, dass der anteriore laterale Temporallappen diesen semantischen Knotenpunkt repräsentiert (Lambon Ralph & Patterson, 2008; Patterson et al., 2007).

Die revidierte Fassung des klassischen Gedächtnismodells legt also nahe, dass anteriore mediale temporale Areale deklarative Gedächtnisfunktionen im Sinne episodischer Gedächtnisprozesse unterstützen und anteriore laterale temporale Areale wichtig für die semantische Gedächtnisleistung sind (Levy et al., 2004; Patterson et al., 2007). Unter Berücksichtigung der systematischen Fortschreitung der intraneuronalen Fibrillenbündel innerhalb des aMTL, stimmen also sowohl das klassische wie auch das revidierte klassische Gedächtnismodell mit der heutigen

Auffassung überein, dass die ersten kognitiven Anzeichen der AK Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses sind.

2.3.2. Funktionale Spezialisierung des Gedächtnisses

Neuere Forschungsansätze aus der kognitiven Neurowissenschaft weisen darauf hin, dass die Lokalisation der Schädigung innerhalb des aMTL in Bezug auf die Art der deklarativen Gedächtnisdefizite wichtig ist. Das sog. „functional specialization“ Modell des Gedächtnisses (Bussey & Saksida, 2002; Lavenex & Amaral, 2000; Mishkin, Suzuki, Gadian, & Vargha-Khadem, 1997) geht davon aus, dass die unterschiedlichen aMTL Substrukturen unterschiedliche deklarative Gedächtnisfunktionen unterstützen (vgl. Figur 2). Dieses Modell basiert auf dem aus der Tierforschung gewonnenen Wissen über die Konnektivität im Gehirn und dem Wissen von kognitiven Ausfällen nach Läsionen bestimmter Hirnareale (Lavenex & Amaral, 2000; Suzuki, 1996). Ferner nimmt dieses Modell an, dass die unterschiedlichen Stufen der Informationsverarbeitung aufeinander basieren, d.h. jede hierarchisch höhere Stufe ist dadurch charakterisiert, dass sie die bereits integrierte Information enthält und noch zusätzliche Informationen integriert (Lavenex & Amaral, 2000). Der primäre Input des PRK stammt aus dem Objekterkennungsstrom im ventralen Temporallappen (sog. „was“ Pfad) (Bussey & Saksida, 2002; Desimone & Ungerleider, 1989). Dieser „was“ Pfad folgt dem okzipito-temporalen Projektionssystem, welches durch indirekte und direkte Faserbündel okzipitale Regionen mit anterioren temporalen Arealen verbindet. Die sog. U-Fasern sind kurze Faserbündel, die benachbarte Gyri miteinander verbinden und dadurch eine Art „Kette“ bilden, die den Okzipitallappen mit dem aMTL indirekt verbindet (Catani, Jones, Donato, & ffytche, 2003). Direkt werden die okzipito-temporalen Areale durch das inferiore longitudinale Faserbündel (ILF) verbunden und somit stellt das ILF den wichtigsten Hauptinput des aMTL, bzw. des PRK, dar (Catani et al., 2003; Catani & Thiebaut de Schotten, 2008; Mishkin, Ungerleider, & Macko, 1983).



Die posterioren kortikalen Areale des ventralen Stroms repräsentieren hauptsächlich einfache Eigenschaften eines Objektes, wie beispielsweise die Orientierung von Linien (Bussey & Saksida, 2002). Wird das Objekt weiter entlang des ventralen Pfades verarbeitet, werden zunehmend auch Kombinationen einfacher visueller Eigenschaften verarbeitet, so dass in anterioren kortikalen Arealen des ventralen Pfades komplexe Kombinationen visueller Objekteigenschaften repräsentiert sind (bspw. die Kombination verschiedener Linienorientierungen oder verschiedene Linienorientierungen mit Winkeln und Farbe etc.) (Bussey & Saksida, 2002). Da der PRK ganz am Ende dieser hierarchischen Objektverarbeitung des ventralen Stroms liegt, wird angenommen, dass ihm eine wichtige Funktion bzgl. der höchst möglichen komplexen Objektanalyse zukommt (Bussey & Saksida, 2002; Murray, Bussey, & Saksida, 2007; Murray & Richmond, 2001). Eine wichtige Funktion des PRK liegt demnach in der Diskriminierung von komplexen Objekten, d.h. das Unterscheiden von Objekten, die viele visuelle Eigenschaften miteinander teilen (bspw. die Unterscheidung zwischen einem Tiger und einem Löwen) (Bussey & Saksida, 2002; Saksida, Bussey, Buckmaster, & Murray, 2006).

Der PRK erhält aber nicht nur visuelle, sondern auch nicht-visuelle Objektinformationen von anderen sensorischen und multimodalen kortikalen Arealen (Suzuki, 1996). So hat er beispielsweise Verbindungen mit Hirnregionen, die auditive (Töne) und somatosensorische (Berührung) Informationen verarbeiten und auch Verbindungen zu anderen multimodalen Regionen, wie dem parahippocampalen Gyrus, der Amygdala und dem orbitalen frontalen Kortex (Carmichael & Price, 1995; Suzuki, 1996). Es wird angenommen, dass intrinsische neuronale Verbindungen innerhalb des PRK diese nicht-visuelle Objektinformation mit der visuellen Objektinformation zusammenbinden, wodurch eine multimodale Objektrepräsentation entsteht (Murray, Malkova, & Goulet, 1998; Parker & Gaffan, 1998).

Die Wichtigkeit des PRK für die multimodale Objektrepräsentation wird durch Studien an nicht-menschlichen Primaten unterstützt. So geht bspw. bei nicht-Primaten, bei denen der PRK beschädigt wurde, die Fähigkeit verloren taktile und visuelle (Goulet & Murray, 2001; Murray et al., 1998), bzw. taktile und geschmackliche (Parker & Gaffan, 1998) Informationen zu integrieren. Auch Forschungsarbeiten am Menschen unterstützten die multimodale Funktion des PRK und bildgebende Verfahren wie funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) und VBM Studien weisen darauf hin, dass diese multimodalen Objektrepräsentationen dem semantischen Objektgedächtnis beim Menschen entsprechen (Taylor, Devereux, & Tyler, 2011; Taylor, Moss, Stamatakis, & Tyler, 2006; Wang, Lazzara, Ranganath, Knight, & Yonelinas, 2010). Das semantische Objektgedächtnis wird als Wissen über Objekte definiert und ist vom Begriff des semantischen Gedächtnisses im Sinne von Tulving (1972) abzugrenzen. Die Definition von Tulving (1972) begreift das semantische Gedächtnis im Sinne von Welt- und Faktenwissen. Das semantische Objektgedächtnis hingegen ist nur ein Teil dieses Wissens – nämlich das Wissen über Objekte. Dieses Wissen bezieht sich sowohl auf visuelle Eigenschaften eines Objektes (bspw. unser Wissen, dass eine Katze einen Schwanz, Augen und Ohren hat), aber auch auf nicht-visuelle Eigenschaften (bspw. unser Wissen, dass eine Katze Mäuse frisst, schnurrt und miaut) (Davachi, 2006). Tatsächlich konnten Taylor et al. (2006) anhand gesunden Probanden zeigen, dass bei einer modalitätsübergreifenden Integrationsaufgabe die Aktivität des PRK

durch semantische Faktoren beeinflusst wird. Eine darauffolgende voxel-basierte Korrelationsanalyse mit hirngeschädigten Patienten zeigte zudem, dass ein vermindertes Volumen der aMTL Regionen, welches auch den PRK umfasste, mit einer verminderten Fähigkeit zur semantischen multimodalen Integration einhergeht (Taylor, Stamatakis, & Tyler, 2009). Diese Befunde implizieren allesamt, dass der PRK sensitiv auf die Bedeutung (Semantik) multimodaler Objekte ist.

Die Bedeutung des PRK für das semantische Gedächtnis konnte auch anhand gängiger neuropsychologischer Tests demonstriert werden. So zeigten bspw. Davies et al. (2004), dass bei Patienten mit einer semantischen Demenz, bei welchen u.a. auch eine Atrophie des PRK vorhanden war, eine verminderte Leistung in semantischen Gedächtnistests, wie bspw. dem Benennen von Objekten oder dem Aufzählen von Tieren innerhalb einer Minute, vorlag. Die Bedeutung des PRK für das semantische Gedächtnis konnte zudem auch anhand Patienten mit selektiver bilateraler HP Beschädigung und intaktem PRK gezeigt werden. Während diese Patienten bei episodischen Gedächtnisaufgaben schwer beeinträchtigt waren, war ihr semantisches Gedächtnis mehrheitlich intakt (Mayes, Holdstock, Isaac, Hunkin, & Roberts, 2002; Vargha-Khadem et al., 1997). Zusammengefasst deuten die Befunde darauf hin, dass der menschliche PRK unterschiedliche Objekteigenschaften zusammenbindet und dadurch bedeutungsvolle multimodale Objektrepräsentationen entstehen, die dem menschlichen semantischen Objektgedächtnis entsprechen (Taylor et al., 2006, 2009).

Im Gegensatz zum PRK erhält der anatomisch etwas weiter hinten gelegene PHK im posterioren MTL v.a. Informationen von kortikalen Arealen, die bei der räumlichen Verarbeitung von Objekten beteiligt sind, d.h. Informationen darüber, wo sich ein bestimmtes Objekt im Raum befindet, unabhängig davon, was es für ein Objekt ist (Kravitz, Saleem, Baker, & Mishkin, 2011; Lavenex & Amaral, 2000; Suzuki, 1996). Der PHK bekommt v.a. über den Parietallappen Projektionen vom „dorsalen“ oder auch vom „wo“-Pfad (Suzuki, 1996). Der dorsale Pfad folgt dem Verlauf des superioren longitudinalen Faserbündels und projiziert von okzipitalen Regionen zum inferioren parietalen Lobulus, welcher wichtig für die visuo-spatiale Verarbeitung ist (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008;

Kravitz et al., 2011; Mishkin et al., 1983). So konnte Mishkin et al. (1983) zeigen, dass Affen mit Läsionen im bilateralen posterioren Parietallappen bei einer Aufgabe zur räumlichen Positionierung von Objekten beeinträchtigt waren. Ausgehend vom posterioren inferioren Parietallappen leiten direkte und indirekte Projektionen die räumliche Objektinformation über den sog. „parieto-medialen temporalen Pfad“ an den PHK weiter, so dass auch diesem eine wichtige Funktion bezüglich der Repräsentation visuospatialer Information zukommt (Kravitz et al., 2011).

Tatsächlich zeigen Studien an nicht-menschlichen Primaten, dass Läsionen des PHK mit Defiziten beim Wiedererkennen von räumlichen Positionen und Objekt-Ort Assoziationen einhergehen (Bachevalier & Nemanic, 2008; Malkova & Mishkin, 2003). Und auch an Studien an Menschen wird die Wichtigkeit des PHK für das räumliche Gedächtnis erhärtet. So weisen verschiedene Verhaltensstudien darauf hin, dass das Gedächtnis für räumliche Positionen von der Intaktheit des PHK abhängt (Bohbot, Allen, & Nadel, 2000; Ploner et al., 2000) und fMRI Studien an gesunden Probanden demonstrieren, dass der PHK nur beim Wiedererkennen von Objektpositionen, nicht aber beim Wiedererkennen von Objekten, involviert ist (Buffalo, Bellgowan, & Martin, 2006) und sensibel auf die räumliche Anordnung familiärer Objekte und Veränderungen von Objektpositionen ist (Pihlajamäki et al., 2004; Schmidt et al., 2007). Der PHK scheint von der neurofibrillären Pathologie der AK zu Beginn der Krankheit nicht betroffen zu sein (Braak & Braak, 1991) und eine Volumenminderung kann erst in fortgeschrittenen Stadien der AD verzeichnet werden (Dickerson et al., 2009). In Bezug auf die AK lassen diese Beobachtungen also vermuten, dass das räumliche Gedächtnis *per se* in den frühesten Stadien der AK noch relativ intakt ist (Guariglia, 2007; Hodges, Erzinçlioğlu, & Patterson, 2006). Auf die kognitiven Funktionen des PHK wurde deshalb in den vorliegenden wissenschaftlichen Arbeiten nicht näher eingegangen. Sie wurden lediglich zur Vervollständigung des Modells der funktionalen Spezialisierung des Gedächtnisses dargestellt.

Sowohl der PRK wie auch der PHK projizieren die jeweils enthaltenen Informationen in den ERK, dessen intrinsischen neuronalen Verbindungen die Objekt- und Kontextinformation miteinander verbinden (Lavenex & Amaral, 2000). Schliesslich projiziert der ERK über den sog. „perforant path“ in

den HP, der wiederum mit vielen intrinsischen neuronalen Verbindungen ausgestattet ist und die vom ERK erhaltene Information noch zusätzlich integriert (Lavenex & Amaral, 2000). Diese hierarchische Konnektivität impliziert, dass der ERK und der HP wichtig sind, wenn die Objektinformation vom ventralen Pfad (Suzuki, 1996) mit der räumlichen Kontextinformation vom dorsalen Pfad (Kravitz et al., 2011) assoziiert werden muss. Dieser Prozess entspricht beim Menschen dem episodischen Gedächtnis, d.h. die Fähigkeit des ERK und des HP verschiedene Komponenten einer Episode (konzeptuelle, räumliche und zeitliche Komponente) miteinander zu verbinden (Cohen et al., 1999; Eichenbaum, 2004; Sullivan Giovanello, Schnyer, & Verfaellie, 2004). Die Wichtigkeit des ERK und des HP für das episodische Gedächtnis ist sowohl am Tier (Bachevalier & Nemanic, 2008; Squire et al., 2004; Squire & Zola-Morgan, 1991) wie auch am Menschen gut untersucht (Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro, & Tanila, 1999; Lipton & Eichenbaum, 2008; Manns et al., 2003). So weisen VBM Studien darauf hin, dass eine verminderte Leistung in neuropsychologischen episodischen Gedächtnistests, wie bspw. dem freien verzögerten Abruf von verbalem und visuellem Material, mit einer Reduktion der grauen Substanz des ERK einhergeht (Eustache, Desgranges, Giffard, de la Sayette, & Baron, 2001; Paola et al., 2007) und somit die Intaktheit des ERK eine Voraussetzung für episodische Gedächtnisleistungen ist (Eustache et al., 2001; Paola et al., 2007). Die wohl bedeutsamste Rolle für episodische Gedächtnisprozesse kommt aber dem HP zu (Eichenbaum et al., 1999; Lipton & Eichenbaum, 2008). So demonstrieren bildgebende Studien, dass der HP insbesondere bei domänenübergreifenden relationalen Assoziationen herausgefordert wird (z.B. wenn eine Person mit einem Haus oder ein Objekt mit seiner räumlichen Anordnung assoziiert werden muss) (Davachi & Wagner, 2002; Davachi, 2006; Henke, Buck, Weber, & Wieser, 1997). Auch klinisch lassen sich relationale oder episodische Gedächtnisdefizite beobachten, wenn der HP beschädigt ist. So haben bspw. HP beschädigte Personen Mühe, sich an den Kontext, in welchem ein bestimmtes Ereignis stattgefunden hat, zu erinnern (Manns et al., 2003) oder können den Kontext nicht wieder finden, wenn sie ihn einmal verloren haben (Redish, 2001; Smith & Mizumori, 2006). In Bezug auf frühe Alzheimer Patienten konnte anhand MRI-basierten Analysen der grauen und weissen Substanz des

Gehirns gezeigt werden, dass die episodische Gedächtnisleistung mit dem Volumen und der kortikalen Dicke des ERK und des HP (Dickerson et al., 2009), wie auch mit der Integrität der weissen Substanz, die den ERK und den HP umgibt, zusammenhängt (Acosta-Cabronero, Williams, Pengas, & Nestor, 2010; Avants, Cook, Ungar, Gee, & Grossman, 2010; Salat et al., 2010; Stebbins & Murphy, 2009).

Das Modell der funktionalen Spezialisierung des Gedächtnisses geht also davon aus, dass unterschiedliche Substrukturen des aMTL unterschiedliche kognitive oder neuropsychologische Funktionen unterstützen (Lavenex & Amaral, 2000; Mishkin et al., 1997; Murray & Richmond, 2001). Ferner macht dieses Modell präzise Vorhersagen in Bezug auf die zu erwartenden kognitiven Defizite bei Läsionen bestimmter Regionen des aMTL. Es sagt voraus, dass bei Beschädigung des PRK das semantische Objektgedächtnis, bei Beschädigung des PHK das räumliche Gedächtnis und bei Beschädigung des ERK/HP das episodische Gedächtnis beeinträchtigt ist. Diese Vorhersage ist von grosser Bedeutung in Bezug auf die Früherkennung der AK.

2.3.2.1. Implikationen für die Früherkennung der Alzheimer Demenz

Wie bereits beschrieben, werden zurzeit episodische Gedächtnisprobleme (ERK/HP) als erste kognitive Anzeichen einer AD betrachtet (Killiany et al., 2002; Petersen et al., 2000). Da bei der typischen AK der mPRK aber vor dem ERK/HP von den intraneuronalen Fibrillenbündel betroffen ist (Braak & Braak, 1991; Taylor & Probst, 2008), impliziert das Modell der funktionalen Spezialisierung des Gedächtnisses, dass zuerst kognitive Funktionen des PRK (semantisches Objektgedächtnis) und erst danach die kognitiven Funktionen des ERK/HP (episodisches Gedächtnis) beeinträchtigt sind. Eine Bestätigung dieser Vermutung würde die Identifikation der AK also zu einem früheren Zeitpunkt als bis anhin erlauben - zu einem Zeitpunkt an dem die neurofibrilläre Pathologie im Gehirn noch nicht so weit fortgeschritten ist und die meisten mentalen Funktionen noch intakt sind.

Das Ziel der wissenschaftlichen Studien II und III war deshalb, das „functional specialization“ Modell des Gedächtnisses (Lavenex & Amaral, 2000; Mishkin et al., 1997) anhand gängiger

neuropsychologischer Tests zu testen und dessen Nützlichkeit hinsichtlich der frühesten Anzeichen einer AD zu überprüfen.

In der Studie II haben wir klinische Messungen des episodischen und semantischen Gedächtnisses bei Gesunden (n=130), aMCI (n=32) und frühen AK (n=10) Patienten anhand von „region of interest“ (ROI) Regressionsanalysen in Verbindung mit MRI-basierten Messungen der grauen Substanz des ERK/HP und mPRK sowie anhand von voxel-basierten Ganzhirn Regressionsanalysen in Verbindung mit MRI-basierten Messungen der weissen Substanz des Gehirns analysiert. Basierend auf den Annahmen der funktionalen Spezialisierung des Gedächtnisses haben wir angenommen, dass neuropsychologische Testwerte des episodischen Gedächtnisses mit der Integrität der grauen und weissen Substanz des ERK/HP und neuropsychologische Testwerte des semantischen Gedächtnisses mit der Integrität der grauen und weissen Substanz des mPRK korrelieren.

Basierend auf den Befunden der Studie II war das Ziel der wissenschaftlichen Studie III zu ermitteln, ob bei der ganz frühen AK die vom mPRK unterstützten kognitiven Funktionen vor den kognitiven Funktionen des ERK beeinträchtigt sind. Um dies zu überprüfen, haben wir Formeln entwickelt, welche die mPRK und ERK Integrität (d.h. kortikale Dicke) anhand gängiger neuropsychologischer Tests bei Gesunden (n=31) und frühen AD Patienten (n=58) schätzten. In einem unabhängigen Datenset haben diese Formeln den longitudinalen Verlauf der mPRK und ERK Funktionalität bei 28 optimal Gesunden, die im Verlauf eine AD entwickelt haben (NC-AD) und 28 „pairwise-matched“ optimal stabilen Gesunden (NC-NC) anhand sog. „mixed models“ abgeschätzt. Aufgrund der funktionalen Spezialisierung des Gedächtnisses haben wir angenommen, dass bei der frühen AK, d.h. im präklinischen Stadium der AD, Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen des mPRK vor Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen des ERK/HP ersichtlich sind.

3. Wissenschaftliche Arbeiten

3.1. Studie I

Early-Stage Mild Cognitive Impairment: Cognitive, Imaging and Cerebrospinal Fluid Markers for Conversion and Cognitive Decline

Egli Simone C.^a, Hirni Daniela I.^a, Taylor Kirsten I.^{a,b}, Berres Manfred^c, Regeniter Axel^d, Gass Achim^e,
Monsch Andreas U.^a, Sollberger Marc^{a,f}

^a Memory Clinic, University Center for Medicine of Aging Basel, Felix Platter-Hospital, Basel,
Switzerland

^b Centre for Speech, Language and the Brain, Department of Experimental Psychology, Cambridge, UK

^c Department of Mathematics and Technology, University of Applied Sciences Koblenz, Koblenz,
Germany

^d Department of Laboratory Medicine, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

^e Department of Neurology, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Germany

^f Department of Neurology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Submitted

ABSTRACT

Background: The combination of cognitive markers and biomarkers optimally predict conversion from mild cognitive impairment (MCI) to Alzheimer's disease (AD) dementia. However, these findings are based on late-stage MCI patients.

Objective: We investigated whether cognitive markers and biomarkers predicting the course of late-stage MCI patients, and those presumed to predict the course of early-stage MCI patients, significantly predict conversion to AD dementia and course of global cognitive functioning in early-stage MCI patients.

Methods: Longitudinal cognitive (regional primacy score, long-delay free recall), imaging (fornix fractional anisotropy, hippocampal and entorhinal cortex volumes) and cerebrospinal fluid (CSF) ($A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-42}/t\text{-tau}$) data from 36 early-stage MCI patients were analyzed with Cox regression and mixed-effect models to determine their individual and combined abilities to predict time to conversion to AD dementia and course of global cognitive functioning, respectively.

Results: Established predictors for late-stage MCI were not predictive for early-stage MCI progression. Specifically, regional primacy score - a measure of word-list position learning - most consistently predicted conversion from early-stage MCI to AD dementia and course of cognitive functioning. Both the prediction of conversion and course of cognitive functioning were maximized by including CSF $A\beta_{1-42}$ and fornix integrity biomarkers, respectively, indicating the complementary information carried by cognitive variables and biomarkers.

Conclusion: Early- and late-stage MCI patients may be characterized by different profiles of predictive cognitive markers and biomarkers. Future multimodal longitudinal studies should focus on identifying further predictors of early-stage MCI progression to promote the early diagnosis of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, dementia, memory, learning, amyloid, cerebrospinal fluid, fornix (brain), magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging

INTRODUCTION

Disease characteristics of very early Alzheimer's disease (AD) as manifested in the Mild Cognitive Impairment (MCI) syndrome qualitatively and quantitatively change with time [1, 2]. Therefore, markers which predict progression to AD dementia in late-stage MCI (LMCI) patients, i.e., those presumably nearing the stage of dementia, e.g., [3], may not correspond to those for early-stage, i.e., less advanced MCI (EMCI) patients [4, 5].

Among the best established predictors of progression to AD dementia or cognitive decline in LMCI patients are long-delay free recall measures from episodic memory tasks [3, 6-8], entorhinal cortex (ERC) and hippocampal (HC) volumes [3, 9-13] and cerebrospinal fluid (CSF) $A\beta_{1-42}$ /t-tau ratio [3, 10, 14, 15] (see also Supplementary Tables 1 and 2). It remains to be determined whether these markers likewise predict progression in EMCI patients.

In contrast to exhaustively investigated markers predicting the course of LMCI patients, few studies investigated cognitive markers or biomarkers predicting progression to AD dementia in EMCI patients or in presymptomatic individuals at risk for AD [1, 2, 5, 16, 17]. Among the most powerful markers in these studies were regional learning primacy scores (RPS) [2] from the California Verbal Learning Test (CVLT) [18], microstructural measures of white matter fornix integrity based on diffusion tensor imaging (DTI) [16] and CSF $A\beta_{1-42}$ [1].

This study aimed to determine the predictive strengths of established markers of progression from LMCI to AD dementia in EMCI patients. We further aimed to determine the relative predictive strengths of markers presumed to predict progression from EMCI to AD dementia. We focused on cognitive, neuroimaging and CSF markers, and determined their individual and combined power to predict both conversion to AD dementia and, to more comprehensively characterize the course of the disease, to predict the course of global cognitive functioning as measured by demographically-adjusted z-scores of the Mini-Mental State Examination (MMSE).

MATERIALS AND METHODS

Patients

Prospectively collected data from 36 participants, a subsample of a previous study [2], were analyzed. All participants received comprehensive neuropsychological and geriatric-neurological assessments including blood analyses, lumbar puncture and magnetic resonance neuroimaging. Participants were diagnosed with MCI according to Winblad et al. [19] (see Egli et. al. [2] for exclusion and operationalization criteria of MCI). Participants - all having a level of education of at least 8 years - were very mildly impaired as defined by MMSE scores ≥ 27 based on the published norms for the MMSE by age and educational level [20].

Thirty-two (89%) participants met criteria for amnestic and 4 (11%) for non-amnestic EMCI. Thirteen (36%) participants converted to 'probable AD' according to the NINCDS-ADRDA criteria [21] (Table 1). EMCI converters and non-converters differed significantly ($p < .05$) by age and close-to-significantly ($p = .07$) by the number of ApoE- $\epsilon 4$ alleles; therefore, all analyses controlled for these variables. All data were collected as part of a larger observational study [Early Alzheimer's disease Genetics – a Longitudinal Evaluation (EAGLE)]. The study was approved by the Ethics Committee of both Basel (Switzerland).

Neuropsychological Evaluation

RPS was calculated as the number of correctly learned primacy items (i.e., first four items) relative to the total number of primacy items presented over trial 1-5 [2]. Demographically-adjusted CVLT-RPS and CVLT-Long Delay Free Recall (LDFR) z-scores [22] were used in the analyses.

Neuroimaging and CSF Analyses

Scan acquisition: MPRAGE T1-weighted anatomical MR images (TI = 1000ms, TR = 2150ms, TE = 3.5ms, flip angle = 7°, rectangular field of view = 87.5%, acquisition matrix = 256x224mm, voxel size: 1mm isotropic) and DTI (single-short echo planar image, TR = 4000ms, TE = 100ms, matrix size = 256x128, 1st b-value = 0, 2nd b-value = 1030sec/mm², 2x30 directions, six b-values = 0, voxel size = 2.5mm isotropic) were acquired on a 3.0-Tesla MRI head scanner (MAGNETOM Allegra, Siemens).

Table 1. Demographic characteristics of EMCI converters and EMCI non-converters ($N=36$). Values are listed as mean (standard deviation).

Characteristic	EMCI converters ($n=13$)	EMCI non-converters ($n=23$)	Test (df) [*]
Age (years)	74.69 ± 5.99	66.74 ± 9.12	$t_{(33)} = -3.15^{\dagger}$
Gender (% male)	69.23	43.47	$\chi^2_{(1)} = 2.21$
Education (years)	14.31 ± 4.11	13.22 ± 2.81	$t_{(18)} = -0.85$
ApoE-ε4 (y/n)	8/5	7/16	$\chi^2_{(1)} = 3.31$
Mini Mental State Examination (0-30)	28.46 ± 1.20	28.65 ± 1.07	$t_{(22)} = 0.48$
CVLT- Long-Delay Free Recall z-score [†]	-1.66 ± 0.85	-1.44 ± 0.81	$t_{(24)} = 0.80$
CVLT- Regional Primacy Score z-score [†]	-1.47 ± 0.76	-0.52 ± 0.85	$t_{(28)} = 3.45^{\dagger}$
Hippocampus left, mean GM signal intensity z-score	-0.28 ± 0.70	0.16 ± 1.12	$t_{(34)} = 1.47$
Hippocampus right, mean GM signal intensity z-score	-0.24 ± 0.88	0.13 ± 1.06	$t_{(29)} = 1.13$
ERC left, mean GM signal intensity z-score	-0.09 ± 0.67	0.05 ± 1.16	$t_{(34)} = 0.44$
ERC right, mean GM signal intensity z-score	-0.07 ± 0.84	0.04 ± 1.10	$t_{(31)} = 0.37$
Fornix, mean fractional anisotropy z-score	-0.68 ± 0.27	0.38 ± 1.06	$t_{(27)} = 4.57^{\dagger}$
Aβ ₁₋₄₂ z-score	-0.78 ± 0.63	0.44 ± 0.90	$t_{(32)} = 4.79^{\dagger}$
Aβ ₁₋₄₂ /t-tau z-score	-0.57 ± 1.05	0.32 ± 0.83	$t_{(20)} = 2.64^{\dagger}$
Time to conversion / of follow-up (years)	2.24 ± 0.99	3.39 ± 1.43	$t_{(32)} = 2.83^{\dagger}$

Abbreviations: ApoE-ε4 = ε4 allele of apolipoprotein E; CVLT = California Verbal Learning Test; GM = grey matter; ERC = entorhinal cortex; Aβ₁₋₄₂ = amyloid beta 1-42. *t-tests of heterogeneous variances were applied for age, education, MMSE and the nine predictor variables; [†]demographically-adjusted z-scores. [‡] $p < .05$.

MRI analyses: MPRAGE MR images were preprocessed in SPM8 (Wellcome Institute of Cognitive Neurology, www.fil.ion.ucl.ac.uk) implemented in Matlab 2010 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) using the DARTEL approach [23, 24].

Left and right HC and ERC regions of interest (ROIs) were manually drawn on unsmoothed MNI-normalized grey matter (GM) images based on anatomic landmarks as described elsewhere [25]. Four mean ROI signal intensities thresholded at 0.2 were calculated for each patient using the `fsstats` script in the FMRIB Software Library (FSL) v4.1.6 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) and converted into z-scores for the analyses.

DTI images were preprocessed in FSL v4.1.6. The fornix was extracted from the JHU ICBM-DTI-81 White-Matter atlas as implemented in FSL v4.1.6. Mean fractional anisotropy (FA) values were thresholded at 0.2 [26] and converted into z-scores. Missing DTI data from two EMCI converters were replaced by the mean score of this group.

CSF analyses: CSF acquisition, analyses of $A\beta_{1-42}$ and t-tau using a commercially-available sandwich ELISA kit, and quality control are described elsewhere [27]. $A\beta_{1-42}$ and $A\beta_{1-42}/t$ -tau scores were converted into z-scores for the analyses.

Statistical Analyses

Predictive strengths of individual markers: To determine the predictive strength of each single variable described above (i.e., CVLT-RPS, CVLT-LDFR, left HC, right HC, left ERC, right ERC, fornix, $A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-42}/t$ -tau), we conducted nine separate Cox regression analyses with time to conversion (or the most recent visit for EMCI non-converters) as the dependent variable. All analyses were adjusted for age and ApoE- $\epsilon 4$ status (yes/no). Stepwise backward regression continued until the likelihood ratio test (LRT) for variable removal would have resulted in a p -value below 0.1.

Likewise, separate linear mixed-effect models with longitudinal, demographically-adjusted MMSE z-scores as the dependent variable were conducted to determine the strength of each variable to predict the course of global cognitive functioning. All models included a random intercept and age and ApoE- $\epsilon 4$ status (yes/no) as fixed effect covariates and time between visits in years as fixed and random effects. Variables were removed from the model when p -values were less than 0.1.

Optimal combination of markers: All markers surviving the individual analyses predicting conversion were entered into a single, stepwise backward Cox regression model using the same LRT criterion noted above, adjusting for age and ApoE- ϵ 4 status.

All markers surviving the individual mixed-effect models were entered into a single, linear mixed-effect model predicting demographically-adjusted MMSE z-scores [22] using the same procedure as in the individual mixed-effect models described above.

RESULTS

Predicting Conversion to AD Dementia

Individual Cox regression analyses revealed that four of nine markers, i.e., CVLT-RPS, mean fornix FA, $A\beta_{1-42}$ and $A\beta_{1-42}/t\text{-tau}$, predicted conversion to AD dementia (Table 2).

The combined model indicated that only CVLT-RPS (hazard ratio (HR) = 0.26; CI = 0.09-0.73) and $A\beta_{1-42}$ (HR = 0.34; CI = 0.15-0.78) significantly predicted time to conversion to dementia ($p < .05$) (Table 3). According to the HRs, each standard deviation (SD) decrease in CVLT-RPS increased the risk of developing dementia about 3.8-fold, and each SD decrease in $A\beta_{1-42}$ about 2.9-fold.

Predicting Course of Global Cognitive Functioning

Only CVLT-RPS and mean fornix FA values individually and significantly predicted the course of global cognitive functioning (Table 4).

Both variables remained significant predictors of the longitudinal course of global cognitive functioning in the combined model [CVLT-RPS: $\beta = 0.25$ (CI = 0.03-0.47); fornix: $\beta = 0.34$ (CI = 0.09-0.59)] (Table 3). According to the variables' estimates, each SD decrease in CVLT-RPS decreased the MMSE z-scores by 0.25, and each SD decrease in fornix integrity decreased the MMSE z-scores by 0.34.

Table 2. Individual Cox regression analyses with stepwise backward elimination, adjusted for age, and ApoE-ε4 status.

Conversion to AD dementia			
	Predictor HR (CI)	Covariates	
		Age HR (CI)	ApoE-ε4 status HR (CI)
Cognitive markers			
CVLT-RPS	0.22 (0.08-0.61)*	1.06 (0.99-1.13)	-
CVLT-LDFR	-	1.08 (1.01-1.15)*	2.63 (0.85-8.13)
Neuroimaging markers			
HC left, GM signal intensity	-	1.08 (1.01-1.15)*	2.63 (0.85-8.13)
HC right, GM signal intensity	-	1.08 (1.01-1.15)*	2.63 (0.85-8.13)
ERC left, GM signal intensity	-	1.08 (1.01-1.15)*	2.63 (0.85-8.13)
ERC right, GM signal intensity	-	1.08 (1.01-1.15)*	2.63 (0.85-8.13)
Fornix, FA	0.25 (0.08-0.81)*	-	-
CSF markers			
Aβ ₁₋₄₂	0.28 (0.13-0.64)*	-	-
Aβ ₁₋₄₂ /t-tau	0.41 (0.18-0.96)*	1.06 (0.99-1.14)	-

Abbreviations: HR = hazard ratio (confidence intervals); RPS = regional primacy score; LDFR = long-delay free recall; HC = hippocampus; FA = fractional anisotropy.

For further abbreviations see Table 1. **p* < .05.

Table 3. Multivariate Cox regression and mixed-effect models with stepwise backward elimination, adjusted for age, ApoE-ε4 status and time intervals (final models).

Predictors	Outcome (statistical model)	
	Conversion to AD dementia (Cox regression model)	MMSE longitudinal changes (mixed-effect model)
CVLT-RPS	HR = 0.26* (0.09 - 0.73)	β = 0.25* (0.03 - 0.47)
A β_{1-42}	HR = 0.34* (0.15 - 0.78)	-
A β_{1-42} /t-tau	-	-
Fornix FA	-	β = 0.34* (0.09 - 0.59)
Age	-	β = 0.03* (0.00 - 0.06)
ApoE-ε4 status	-	-
Time intervals	not applicable	β = -0.11* (-0.23 - -0.01)

Abbreviations: CVLT = California Verbal Learning Test; RPS = Regional Primacy Score (demographically-adjusted z-score); HR = hazard ratio (confidence intervals); β = parameter estimates (confidence intervals); A β_{1-42} = amyloid beta 1-42 (z-score); A β_{1-42} /t-tau = ratio of amyloid beta 1-42 and t-tau (z-score); FA = fractional anisotropy (mean FA z-score); ApoE-ε4 = ε4 allele of apolipoprotein E. * p < .05.

Table 4. Individual mixed-effect analyses with stepwise backward elimination, adjusted for age, ApoE-ε4 status and time intervals.

MMSE longitudinal changes				
	Predictor β (CI)	Covariates		
		Age β (CI)	ApoE-ε4 status β (CI)	Time intervals β (CI)
Cognitive markers				
CVLT-RPS	0.28 (0.06-0.51)*	-	0.41 (-0.01-0.83)	-0.12 (-0.23 - -0.01)*
CVLT-LDFR	-	-	0.41 (-0.04-0.86)	-0.12 (-0.23 - -0.01)*
Neuroimaging markers				
HC left, GM signal intensity	-	-	0.41 (-0.04-0.86)	-0.12 (-0.23 - -0.01)*
HC right, GM signal intensity	-	-	0.41 (-0.04-0.86)	-0.12 (-0.23 - -0.01)*
ERC left, GM signal intensity	-	-	0.41 (-0.04-0.86)	-0.12 (-0.23 - -0.01)*
ERC right, GM signal intensity	-	-	0.41 (-0.04-0.86)	-0.12 (-0.23 - -0.01)*
Fornix, FA	0.38 (0.11-0.64)*	0.03 (0.01-0.06)*	-	-0.11 (-0.23 - -0.01)*
CSF markers				
Aβ ₁₋₄₂	-	-	0.41 (-0.04-0.86)	-0.12 (-0.23 - -0.01)*
Aβ ₁₋₄₂ /t-tau	-	-	0.41 (-0.04-0.86)	-0.12 (-0.23 - -0.01)*

Abbreviations: β = parameter estimates (confidence intervals). For further abbreviations see Table 1 and Table 2. **p* < .05.

DISCUSSION

CVLT-RPS, fornix integrity, $A\beta_{1-42}$ and $A\beta_{1-42}/t\text{-tau}$ levels each individually predicted progression from EMCI to AD dementia. Of these variables, only CVLT-RPS scores and $A\beta_{1-42}$ levels significantly predicted conversion to AD dementia in the combined model, indicating that these cognitive and CSF variables are sensitive, complementary and powerful predictors of time to conversion to AD dementia from EMCI. In contrast, CVLT-RPS and fornix integrity – but neither $A\beta_{1-42}$ nor $A\beta_{1-42}/t\text{-tau}$ – significantly predicted the course of global cognitive functioning in both the individual and combined models. These findings indicate that powerful predictors of conversion to AD dementia are not necessarily significant predictors of the course of cognitive functioning, and suggest that both sets of information are required to comprehensively characterize the disease process.

Only CVLT-RPS, a measure of word-list position learning, significantly predicted both outcome measures in both individual and combined models. Low RPS scores indicating impaired consolidation processes presumably reflect early neurofibrillary pathology in the mesiotemporal lobe [28, 29]. In contrast, poor LDFR neither predicted conversion nor course of cognitive functioning. These findings are consistent with the view that poor delayed recall performance reflects both impaired consolidation and accelerated forgetting [30]. Since the latter process is impaired in later stages of AD [30], LDFR appears suited to predict conversion from LMCI to AD dementia as shown in previous studies [8], but not from EMCI to AD dementia.

Consistent with previous studies in LMCI patients [3, 10, 12, 14, 15], $A\beta_{1-42}$ as also $A\beta_{1-42}/t\text{-tau}$ predicted conversion to AD dementia. However, only $A\beta_{1-42}$ survived in the combined EMCI-AD dementia prediction model, supporting findings of Buchhave et al. who found changes of $A\beta_{1-42}$ years before changes of tau in patients with incipient AD [1]. Similarly, in a recently published study cerebral $A\beta$ deposition which inversely correlates with CSF $A\beta_{1-42}$ levels [5] was associated with cognitive decline in healthy elderly [31]. The inability of CSF $A\beta_{1-42}$ to predict cognitive decline in EMCI patients might be due to the extracellular nature of this AD pathology, i.e., its indirect relationship with cognitive dysfunction [28], as well as the fact

that $A\beta_{1-42}$ levels may already plateau at the MCI stage [1], thus precluding the possibility of finding significant relationships with cognitive decline.

The most established predictive imaging biomarkers for LMCI – ERC and HC atrophy - were not predictive in this EMCI sample. Instead, fornix integrity significantly predicted both time to conversion to dementia and the course of cognitive functioning. The fornix represents the main axonal output of the hippocampal subregions CA1 and subiculum, i.e., the first hippocampal structures affected by neurofibrillary pathology [28]. Moreover, this pathology is associated with white matter tract degeneration [32]. The present results therefore suggest that fornix integrity might serve as a surrogate of circumscribed, early hippocampal neurofibrillary pathology which is more sensitive and specific than atrophy measures of the entire hippocampus. Indeed, a recently published study found altered fornix microstructural integrity in healthy individuals who are at a heightened risk to develop AD dementia [33].

Our study is limited by the small sample size, but strengthened by the well-matched patient groups (most importantly with respect to memory impairment and overall cognitive impairment), the prospectively collected data restricted to patients with EMCI, and the stringent exclusion criteria [e.g., vascular brain lesions that might cause deficits in cognition (see Egli et al. [2])].

The present study indicates that established predictive markers for LMCI are not predictive for progression in EMCI patients. While the cognitive marker CVLT-RPS most consistently predicted conversion and course of cognitive functioning in EMCI, optimal prediction was found with the complementary information represented by combining cognitive, neuroimaging and CSF markers. Taken together, EMCI and LMCI patients may be characterized by different profiles of predictive cognitive markers and biomarkers. Future large-scale multimodal studies should focus on identifying further predictors of early-stage MCI progression in an effort to promote the early diagnosis of AD.

Acknowledgments: Collection of longitudinal data [Early Alzheimer's disease Genetics – a Longitudinal Evaluation (EAGLE)] was supported by GlaxoSmithKline (RES104859 – Basel). KIT was supported by an Ambizione Fellowship from the Swiss National Science Foundation.

REFERENCES

- [1] Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O (2012) Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* **69**, 98-106.
- [2] Egli SC, Beck IR, Berres M, Foldi NS, Monsch AU, Sollberger M (2014) Serial position effects are sensitive predictors of conversion from MCI to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement*.
- [3] Gomar JJ, Bobes-Bascaran MT, Conejero-Goldberg C, Davies P, Goldberg TE, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2011) Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Arch Gen Psychiatry* **68**, 961-969.
- [4] Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, Walter S, Trojanowski JQ, Shaw LM, Beckett LA, Jack CR, Jr., Jagust W, Toga AW, Saykin AJ, Morris JC, Green RC, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2010) Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimers Dement* **6**, 239-246.
- [5] Landau SM, Lu M, Joshi AD, Pontecorvo M, Mintun MA, Trojanowski JQ, Shaw LM, Jagust WJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2013) Comparing positron emission tomography imaging and cerebrospinal fluid measurements of beta-amyloid. *Ann Neurol* **74**, 826-836.
- [6] Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, Petersen RC, Shaw LM, Trojanowski JQ, Jack CR, Jr., Weiner MW, Jagust WJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2010) Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology* **75**, 230-238.
- [7] Fleisher AS, Sun S, Taylor C, Ward CP, Gamst AC, Petersen RC, Jack CR, Jr., Aisen PS, Thal LJ (2008) Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology* **70**, 191-199.

- [8] Schmand B, Huizenga HM, van Gool WA (2010) Meta-analysis of CSF and MRI biomarkers for detecting preclinical Alzheimer's disease. *Psychol Med* **40**, 135-145.
- [9] Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, Rusinek H, Pelton GH, Honig LS, Mayeux R, Stern Y, Tabert MH, de Leon MJ (2007) Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology* **68**, 828-836.
- [10] Vos S, van Rossum I, Burns L, Knol D, Scheltens P, Soininen H, Wahlund LO, Hampel H, Tsolaki M, Minthon L, Handels R, L'Italien G, van der Flier W, Aalten P, Teunissen C, Barkhof F, Blennow K, Wolz R, Rueckert D, Verhey F, Visser PJ (2012) Test sequence of CSF and MRI biomarkers for prediction of AD in subjects with MCI. *Neurobiol Aging* **33**, 2272-2281.
- [11] deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, Wu J, Turner DA (2004) MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging* **25**, 1197-1203.
- [12] Prestia A, Caroli A, Herholz K, Reiman E, Chen K, Jagust WJ, Frisoni GB, Translational Outpatient Memory Clinic Working G, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2013) Diagnostic accuracy of markers for prodromal Alzheimer's disease in independent clinical series. *Alzheimers Dement* **9**, 677-686.
- [13] Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ, Shaw LM, Petersen RC, Jack CR, Jr., Feldman HH, Bokde AL, Alexander GE, Scheltens P, Vellas B, Dubois B, Weiner M, Hampel H, North American Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2012) Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol Aging* **33**, 1203-1214.
- [14] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L (2006) Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* **5**, 228-234.

- [15] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosen E, Aarsland D, Visser PJ, Schroder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirttila T, Wallin A, Jonhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K (2009) CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* **302**, 385-393.
- [16] Ringman JM, O'Neill J, Geschwind D, Medina L, Apostolova LG, Rodriguez Y, Schaffer B, Varpetian A, Tseng B, Ortiz F, Fitten J, Cummings JL, Bartzokis G (2007) Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. *Brain* **130**, 1767-1776.
- [17] Douaud G, Menke RA, Gass A, Monsch AU, Rao A, Whitcer B, Zamboni G, Matthews PM, Sollberger M, Smith S (2013) Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Neurosci* **33**, 2147-2155.
- [18] Delis D, Kaplan E, Kramer J, Ober B (2000) The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- [19] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* **256**, 240-246.
- [20] Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF (1993) Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* **269**, 2386-2391.
- [21] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* **34**, 939-944.
- [22] Berres M, Zehnder A, Blasi S, Monsch AU (2008) Evaluation of diagnostic scores with adjustment for covariates. *Stat Med* **27**, 1777-1790.

- [23] Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* **38**, 95-113.
- [24] Hirni DI, Kivisaari SL, Monsch AU, Taylor KI (2013) Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **51**, 930-937.
- [25] Kivisaari SL, Probst A, Taylor KI (2013) The perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortices and hippocampus: An overview of functional anatomy and protocol for their segmentation in MR images In *FMRI Basics Clin. Appl.*, Ulmer S, Jansen O, eds. Springer, Berlin.
- [26] van Bruggen T, Stieltjes B, Thomann PA, Parzer P, Meinzer HP, Fritzsche KH (2012) Do Alzheimer-specific microstructural changes in mild cognitive impairment predict conversion? *Psychiatry Res* **203**, 184-193.
- [27] Regeniter A, Kuhle J, Baumann T, Sollberger M, Herdener M, Kunze U, Camuso MC, Monsch AU (2012) Biomarkers of dementia: comparison of electrochemiluminescence results and reference ranges with conventional ELISA. *Methods* **56**, 494-499.
- [28] Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, Castellani RJ, Crain BJ, Davies P, Del Tredici K, Duyckaerts C, Frosch MP, Haroutunian V, Hof PR, Hulette CM, Hyman BT, Iwatsubo T, Jellinger KA, Jicha GA, Kovari E, Kukull WA, Leverenz JB, Love S, Mackenzie IR, Mann DM, Masliah E, McKee AC, Montine TJ, Morris JC, Schneider JA, Sonnen JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Wisniewski T, Woltjer RL, Beach TG (2012) Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol* **71**, 362-381.
- [29] Talmi D, Grady CL, Goshen-Gottstein Y, Moscovitch M (2005) Neuroimaging the serial position curve. A test of single-store versus dual-store models. *Psychol Sci* **16**, 716-723.
- [30] Welsh K, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A (1991) Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol* **48**, 278-281.

- [31] Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, Koeppe RA, Petersen RC, Aisen PS, Weiner MW, Jagust WJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2012) Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol* **72**, 578-586.
- [32] Villain N, Fouquet M, Baron JC, Mezenge F, Landeau B, de La Sayette V, Viader F, Eustache F, Desgranges B, Chetelat G (2010) Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain* **133**, 3301-3314.
- [33] Gold BT, Zhu Z, Brown CA, Andersen AH, LaDu MJ, Tai L, Jicha GA, Kryscio RJ, Estus S, Nelson PT, Scheff SW, Abner E, Schmitt FA, Van Eldik LJ, Smith CD (2014) White matter integrity is associated with cerebrospinal fluid markers of Alzheimer's disease in normal adults. *Neurobiol Aging*.

3.2. Studie II

Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease

Hirni Daniela I.^{a,b}, Kivisaari Sasa L.^{a,b}, Monsch Andreas U.^{a,b}, Taylor Kirsten I.^{a,b,c}

^a Memory Clinic, Department of Geriatrics, University Hospital Basel, Schanzenstrasse 55, 4031 Basel, Switzerland

^b University of Basel, Petersplatz 1, 4003 Basel, Switzerland

^c Centre for Speech, Language and the Brain, Department of Experimental Psychology, Downing Street, Cambridge CB2 3EB U.K.

Published

Neuropsychologia 51 (2013) 930-937

Abstract

Alzheimer's disease (AD) neurofibrillary pathology begins in the medial perirhinal cortex (mPRC) before spreading to the entorhinal cortex (ERC) and hippocampus (HP) in anterior medial temporal lobe (aMTL). While the role of the ERC/HP complex in episodic memory formation is well-established, recent research suggests that the PRC is required to form semantic memories of individual objects. We aimed to test whether commonly used clinical measures of episodic and semantic memory are distinctly associated with ERC/HP and mPRC integrity, respectively, in healthy mature individuals and very early AD patients. 130 normal controls, 32 amnesic mild cognitive impairment patients, some of whom are in the earliest (i.e. preclinical) stages of AD, and 10 early-stage AD patients received neuropsychological testing and high-resolution anatomic and diffusion MRI. Voxel-based regression analyses tested for regions where episodic memory (delayed recall scores on the California Verbal Learning and Rey Osterrieth Complex Figure Tests) and semantic memory (Boston Naming Test, category fluency) performance correlated with gray matter (GM) regions of interest and whole-brain fractional anisotropy (FA) voxel values. When controlling for the opposing memory performance, poorer episodic memory performance was associated with reduced bilateral ERC/HP GM volume and related white matter integrity, but not with mPRC GM volume. Poor semantic memory performance was associated with both reduced left mPRC and ERC/HP GM volume, as well as reduced FA values in white matter tracts leading to PRC. These results indicate a partial division of labor within the aMTL and suggest that mPRC damage in very early AD may be detectable with common clinical tests of semantic memory if episodic memory performance is controlled.

Keywords: Alzheimer's disease, episodic memory, semantic memory, perirhinal cortex, entorhinal cortex, hippocampus

1. Introduction

A major goal in Alzheimer's disease (AD) research is to identify the earliest cognitive changes in the disease which would allow current and future therapies to be initiated when they are expected to be maximally beneficial. Currently, impairments in episodic memory performance are considered the first clinical sign of AD, and are associated with atrophy of the entorhinal cortex (ERC) and hippocampus (HP) (i.e., ERC/HP complex; Killiany et al., 2002; Petersen et al., 2000). Importantly, AD neurofibrillary pathology affects the more medial portion of the perirhinal cortex (PRC) before it spreads to the ERC and HP (Braak & Braak, 1995; Taylor & Probst, 2008). Recent research suggests that the PRC may be involved in a different kind of memory processing, namely, semantic memories for individual objects (Murray & Richmond, 2001; Taylor, Moss, Stamatakis, & Tyler, 2006). However, it is unclear whether this functional-anatomical dissociation can be observed with commonly used clinical tests in the context of early AD. Therefore, the aim of this cross-sectional study was to determine whether episodic memory and semantic object memory functioning as measured by common clinical neuropsychological tests are distinctly associated with the ERC/HP and medial PRC (mPRC) integrity, respectively, in healthy control participants (NC) and patients with suspected early AD.

Isolated episodic memory dysfunction as manifested in the amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI) syndrome represents a preclinical stage of AD (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004). Indeed, the cognitive measures which decline earliest during the course of AD are typically delayed recall scores from tests of verbal and nonverbal episodic memory (Salmon, 2011; Saxton et al., 2004), such as the California Verbal Learning Tests (CVLT) (Delis, Kramer, & Ober, 1987), the Buschke Selective Reminding Test (Buschke & Fuld, 1974) and the Rey Osterrieth Complex Figure (ROCF) test (Osterrieth, 1944). Recent models of anterior medial temporal lobe (aMTL) function posit that episodic memory formation is critically underpinned by the HP and ERC (Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro, & Tanila, 1999; Lipton & Eichenbaum, 2008). Consistent with such models, poor episodic memory performance in early-stage AD patients is associated with decreased volume of the ERC and/or HP (Davies, Graham, Xuereb, Williams, & Hodges, 2004; Killiany et al., 2002; Petersen et al., 2000).

AD neurofibrillary pathology starts neither in the ERC nor in the HP, but in the transentorhinal cortex representing the medial aspect of the PRC (Braak & Braak, 1991; Gertz et al., 1998; Taylor & Probst, 2008), suggesting that cognitive functions associated with the PRC may be additionally important for the early detection of AD. The PRC receives dense inputs from the visual object processing stream and also information from unimodal and polymodal sensory areas (Suzuki & Amaral, 1994). Research in primarily non-human primates suggests that the PRC binds this information together to form complex, multimodal object representations (Lavenex & Amaral, 2000; Murray, Malkova, & Goulet, 1998; Parker & Gaffan, 1998) which may correspond to human semantic object memories (Murray et al., 1998; Murray & Richmond, 2001). Recent human cognitive neuroscientific studies support this account. For example, Taylor et al. (2006) observed greater PRC activity when healthy participants performed a crossmodal integration task with features belonging to living things (e.g. a picture of a cat and the sound “meow”) compared to features belonging to nonliving things (e.g. a picture of a telephone and a ringing sound), and greater activity for meaningfully unrelated than meaningfully related stimuli. Thus, PRC responses were sensitive to the meaning (semantics) of the multimodal objects. Furthermore, a voxel-based correlational analysis with brain-damaged patients showed that decreased integrity of aMTL regions, including the PRC, was similarly associated with poorer integration of crossmodal features of living compared to nonliving and meaningfully unrelated compared to meaningfully related stimuli (Taylor, Stamatakis, & Tyler, 2009). Finally, atrophy of the aMTL including the PRC in semantic dementia patients correlated with performance on common clinical tests of semantic object memory, including confrontation naming and animal category fluency (Davies et al., 2004). Taken together, these findings suggest that the human PRC binds different object features together to form meaningful multimodal object representations which may correspond to semantic memories of individual objects (Kivisaari, Probst, & Taylor, in press; Taylor et al., 2006; Taylor, Devereux, & Tyler, 2011; see also Wang, Lazzara, Ranganath, Knight, & Yonelinas, 2010).

An outstanding question and aim of the present study was to determine whether commonly used clinical measures of episodic and semantic memory functioning are differentially related to the

integrity of the ERC/HP and mPRC, respectively in healthy participants and very early AD patients. We studied patients with early-stage AD as well as patients with aMCI, many of whom progress to AD (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004), since both patient groups are presumed to have aMTL pathology. We correlated clinical measures of episodic (i.e. CVLT and ROCF delayed recall) and semantic (i.e. Boston Naming Test (BNT) and category verbal fluency of animals (CVFA)) memory performance with measures of gray and white matter (GM and WM, respectively) integrity in NC, aMCI and AD patients. We directly tested whether the mPRC and ERC/HP complex are differentially associated with clinical tests of semantic and episodic memory using GM region of interest (ROI) analyses. In addition we used whole-brain voxel-based FA analyses to determine whether WM tracts associated with the mPRC and ERC/HP complex were likewise associated with semantic and episodic memory performance, respectively. Because these processes are partially interdependent (i.e. episodic memory aids retrieval from semantic memory, and semantic memories enrich episodic memories) and thus engage similar brain regions (Greenberg, Keane, Ryan, & Verfaellie, 2009; Greenberg & Verfaellie, 2010; Ryan, Cox, Hayes, & Nadel, 2008), we also aimed to determine the unique neural correlates of episodic and semantic memory performance by controlling for the contrasting memory performance. We hypothesized that episodic memory performance is related to ERC/HP integrity and semantic memory performance to mPRC integrity. Since neurofibrillary pathology in AD starts in the mPRC before extending into the ERC and HP (Braak & Braak, 1991), confirmation of these hypotheses would indicate that widely used clinical measures of semantic object memory may be useful for the very early detection of AD.

2. Method

2.1. Participants

Data from 130 NCs were included in this study. All participants were members of longitudinal research studies on aging and dementia at the Memory Clinic, Department of Geriatrics at the University Hospital Basel (Monsch et al., 2000). All NC participants were cognitively and neurologically

healthy, i.e. none suffered from severe sensory or motor deficits, severe systemic diseases, continuous mild to intense pain, current psychiatric problems, current or past diseases of the central nervous system, or diseases or states which potentially negatively impacted on central nervous system activity including depression according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) IV criteria (American Psychiatric Association., 1994).

Data from forty-two members of the same research studies with diagnoses of aMCI ($n = 32$) and probable AD ($n = 10$) were also included in the analyses. aMCI patients were diagnosed according to the Winblad et al. (2004) criteria and probable AD patients according to the criteria outlined by the National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann et al., 1984) and DSM-IV (American Psychiatric Association., 1994). Medical and psychiatric examinations ruled out concomitant neurologic or psychiatric diseases.

All participants were native German speakers. The three groups did not differ with respect to the demographic characteristics of age, education and gender, but significantly differed, as expected, with respect to their MMSE (Mini-Mental Status Examination) scores (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) (see Table 1). This study was approved by the local Ethics Committee of Both Basel (EKBB) and written informed consent was obtained from all participants.

2.2. *Neuropsychological Tests*

All participants were administered all subtests of the German version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB, Morris et al., 1989) with the exception of the Figures and Word-List subtests. This battery included the short version of BNT (Morris et al., 1989) and one minute CVFA ("animal fluency"; Lezak, Howieson, Loring, Hannay, & Fischer, 2004; Morris et al., 1989). All participants were additionally administered the German version of the CVLT (Delis et al., 1987) and the ROCF test (Osterrieth, 1944). Four

neuropsychological measures reflecting recall from episodic and semantic memory, described below, were selected for the present analyses.

Table 1

Demographic Characteristics, MMSE Scores, and Episodic and Semantic Memory Performance Measures (Means \pm Standard Deviations; Maximal Scores Noted in Square Brackets, each group's age, gender and education-corrected z-score noted parenthetically) in the NC, aMCI and AD Groups.

	Diagnosis			F/ χ^2 (p-value)
	NC	aMCI	AD	
	N = 130	N = 32	N = 10	
Demographic characteristics				
Age (y)	71.9 \pm 8.0	72.5 \pm 8.6	67.3 \pm 11.2	3.0 (0.2) ^f
Education (y)	13.4 \pm 2.7	13.8 \pm 3.4	13.5 \pm 3.5	0.3 (0.7)
Gender (female:male)	46:84	14:18	6:4	2.9 (0.2) ^f
MMSE^a [30]	29.2 \pm 1.1	28.8 \pm 1.0	26.5 \pm 1.8	24.8 ^f (< 0.001)
Episodic memory measures				
CVLT ^b (raw score) [16]	12.7 \pm 2.7	7.5 \pm 2.9	3.8 \pm 3.5	67.9 ^f (< 0.001)
CVLT ^b (z-score)	(0.4 \pm 1.0)	(-1.6 \pm 0.9)	(-3.2 \pm 1.1)	
ROCF ^c (raw score) [36]	20.6 \pm 6.0	14.2 \pm 6.5	5.9 \pm 6.0	10.2 ^f (< 0.001)
ROCF ^c (z-score)	(0.4 \pm 1.0)	(-0.7 \pm 0.9)	(-2.3 \pm 1.2)	
Mean episodic memory (z-score)	0.3 \pm 0.6	-0.8 \pm 0.7	-1.8 \pm 0.6	70.4 ^f (< 0.001)
Semantic memory measures				
CVFA ^d (raw score)	24.0 \pm 5.5	20.2 \pm 5.9	14.4 \pm 2.5	18.2 (< 0.001)
CVFA ^d (z-score)	(0.5 \pm 1.0)	(-0.2 \pm 1.1)	(-1.6 \pm 0.8)	
BNT correct ^e (raw score) [15]	14.5 \pm 0.7	13.3 \pm 1.4	13.3 \pm 1.2	29.0 ^f (< 0.001)
BNT correct ^e (z-score)	(0.4 \pm 0.8)	(-0.5 \pm 1.0)	(-0.8 \pm 0.9)	
Mean semantic memory (z-score)	0.2 \pm 0.7	-0.6 \pm 1.0	-1.1 \pm 0.6	35.9 ^f (< 0.001)

^a MMSE = Mini-mental State Examination (Folstein et al., 1975). ^b CVLT = German version of the California Verbal Learning Test, Long Delay Free Recall (Delis et al., 1987). ^c ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure, Long Delay Free Recall (Osterrieth, 1944). ^d CVFA = Category Verbal Fluency Animals (Morris et al., 1989) in one minute. ^e BNT = short, 15-item version of the Boston Naming Test (Morris et al., 1989). ^f χ^2 -test

2.2.1. *Episodic memory*

2.2.1.1. *German version of the California Verbal Learning Test (CVLT)*

The CVLT (Delis et al., 1987) presents a shopping list containing 16 items (List A), which are read aloud to the participant five times. After each trial, participants are instructed to recall as many words as possible. After the last trial, a second word list (List B) is verbally presented, followed by an immediate free recall of List B, then a free recall and afterwards cued (category labels) recall of List A items. After a delay of circa 20 minutes, participants are instructed to freely recall List A words, followed by a cued recall with category labels (Delis et al., 1987). For the present study, scores on the long-delay free recall subtest were selected as measures of episodic memory performance (Salmon & Bondi, 2008; Vargha-Khadem et al., 1997).

2.2.1.2. *Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) test*

The ROCF test (Osterrieth, 1944) begins by asking participants to copy a complex figure on a sheet of paper. Participants are asked to redraw the figure from memory immediately after copying the figure and again after a 30 to 45 minute delay. Reproductions are scored according to both spatial and figural criteria of the 18 details in the figure: two points are awarded for each correctly reproduced and correctly placed feature. Thus, the maximum score for each figure is 36 (Lezak et al., 2004). Long-delay free recall scores from this test were likewise used in the present analyses.

2.2.2. *Semantic memory*

2.2.2.1. *Short version of the Boston Naming Test (BNT)*

The short version of the BNT in the CERAD-NAB (Morris et al., 1989) presents participants with 15 black-and-white line drawings for confrontation naming (Kaplan, Goodglass, Weintraub, & Segal, 1983). Failure to spontaneously name the picture leads to the administration of a semantic cue, and, if necessary, a phonemic cue. The total number of spontaneously correctly named line drawings was

used as a measure of semantic memory functioning in the present analyses (Hodges, Salmon, & Butters, 1992).

2.2.2.2. *Category verbal fluency animals (CVFA)*

The CVFA (Morris et al., 1989) requires participants to name as many animals as they can think of within one minute. The number of correctly produced animal names within one minute was used in the present analyses.

2.3. *MRI Measures*

2.3.1. *Scan acquisition*

All participants underwent high-resolution T1-weighted three-dimensional magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) anatomical imaging (TI = 1000 ms, TR = 2150 ms, TE = 3.5 ms, flip angle = 7°, rectangular field of view = 87.5% (280 x 245 mm²), acquisition matrix = 256 x 224 mm, voxel size: 1 mm isotropic). In addition, all but one of the NC participants and two of the aMCI patients underwent diffusion tensor imaging (DTI; single-shot echo-planar imaging (EPI), TR = 4000 ms, TE = 100 ms, matrix size = 256 x 128, 1st b-value = 0, 2nd b-value = 1030 sec/mm², two sets of 30 direction scans and six b-values = 0, voxel size: 2.5 mm isotropic). Both sequences were acquired on a 3.0 T MRI head scanner (MAGNETOM Allegra, Siemens) at the University Hospital Basel. MRI scanning was conducted within three months of behavioral testing (mean = 29.6 days, SD = 19.1 days).

2.4. *Analyses*

2.4.1. *Statistical analyses of behavioral data*

Shapiro-Wilk tests determined that the raw CVFA scores were normally distributed ($p > .05$), whereas the raw CVLT, ROCF and BNT scores were negatively skewed ($D(172) = 0.9$, $p < .001$; $D(172) = 1.0$, $p < .01$ and $D(172) = 0.8$, $p < .001$, respectively). Therefore, group differences on normally distributed behavioral scores were tested with a one-way analysis of variance (ANOVA) followed by a

Hochberg's G T2 *post-hoc* test which accounts for differences in sample sizes, while group differences of non-normally distributed scores were tested nonparametrically with the Kruskal-Wallis test followed by Mann-Whitney U *post-hoc* tests. All statistical analyses of behavioral data were performed with IBM SPSS Statistics 19 software (SPSS Inc. and IBM company 2010).

2.4.2. *Imaging analyses of gray matter*

2.4.2.1. *Preprocessing of structural MR images*

Preprocessing of the structural brain images was performed using the DARTEL approach (Ashburner, 2007) in SPM8 (Wellcome Institute of Cognitive Neurology, www.fil.ion.ucl.ac.uk) implemented in Matlab 2010 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). The images were segmented into GM with bias correction. Masks were manually drawn on the tissue misclassified as GM around the aMTL and these areas were removed from the native space T1 images. These corrected native space T1 images were then again segmented into GM, WM and cerebrospinal fluid while masking deleted areas. The bias-corrected, re-segmented GM images were used to create a DARTEL GM template. Finally, the individual GM volumes were normalized to the common DARTEL template and MNI space including image modulation.

2.4.2.2. *ROI analyses*

To determine whether (a) episodic memory performance was significantly related to the integrity of the ERC/HP head and (b) semantic memory dysfunction with the integrity of the mPRC in the context of very early AD, *a priori* defined ROIs were created for the left and right ERC/HP head and mPRC. These ROIs were manually drawn on the DARTEL group template in MNI space based on anatomic landmarks described in Kivisaari, Probst and Taylor (in press). Mean signal intensities were calculated for each ROI and each participant using the `fslstats` script in `fsl` (FSL v4.1.6; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). To determine the general relationships between episodic and semantic memory performance and the integrity of the four ROI regions, we performed linear

regression analyses using (a) episodic memory performance and (b) semantic memory performance to predict the mean signal intensity of each ROI. Both sets of analyses included age and total intracranial volume (TIV) as covariates to control for age-related effects and effects due to head size, respectively.

Since cognitive processes involved in clinical tests of episodic and semantic memory overlap (Greenberg et al., 2009; Greenberg & Verfaellie, 2010), we performed a second set of linear regression analyses which tested for the unique predictive relationship between episodic memory performance and mean signal intensity in each ROI while controlling for the effect of semantic memory performance, and *vice versa*. These tests included the semantic and episodic memory measures described above, and age and TIV as covariates, in a single linear regression analysis for each ROI. The covariate results are not reported because they are not of primary theoretical interest.

To ensure an equal weighting of each neuropsychological measure, these were transformed into z-scores using the present sample, and episodic and semantic memory performance was operationalized as the mean of the two respective task measures. The distributions of the mean episodic and semantic memory z-scores were negatively skewed ($D(172) = 1.0, p < .001$ and $D(172) = 1.0, p < .001$, respectively). Normality of distribution is not a prerequisite in linear regression with sufficiently large sample sizes provided that the residuals are normally distributed and homoscedastic, i.e. that their variance does not vary as a function of the predicted variable (Lumley, Diehr, Emerson, & Chen, 2002). Therefore, to ensure the validity of the brain-behavior analyses, we conducted four regression analyses where the mean semantic memory z-score and mean episodic memory z-score were used to predict the mean signal intensity in each ROI and examined their residuals. Shapiro-Wilk tests indicated that none of the four sets of residuals statistically differed from normal distribution (all $D(172) > 0.9$, all $p > 0.4$). Moreover, an examination of the residuals plotted against the predicted values confirmed that these data were homoscedastic. Taken together, these analyses demonstrate the validity of the planned linear regression analyses of the ROI data.

2.4.3. Fractional anisotropy (FA) analyses

2.4.3.1. Preprocessing of DTI volumes

The preprocessing of DTI volumes was performed using FMRIB (analysis group at the Oxford Center for Functional MRI of the Brain) software library tools (FSL v4.1.6; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Using FMRIB's diffusion toolbox (FDT v2.0), diffusion volumes were corrected for eddy currents and simple motion using affine registration to a single b0 image of the same participant. The two DTI sets from the same participant were then averaged, and a brain mask of the averaged b0s was generated using the brain extraction tool BET v2.1 (Smith, 2002). Finally, diffusion tensors were fit to the data and resulting FA values were used for further analyses. FA values carry information about fiber orientation, where high FA values correspond to highly organized WM tracts and low FA values to disorganized tracts, i.e. a purported breakdown of WM (Medina et al., 2006; Stamatakis, Shafto, Williams, Tam, & Tyler, 2011).

Seven participants were excluded from the DTI analyses for the following reasons: DTI data described above were not available for three participants (one NC and two aMCI patients), and data from four NC participants failed preprocessing due to an error during image acquisition. Statistical analyses revealed no significant differences in the demographic characteristics (age, education, gender) or MMSE scores between the excluded ($n = 7$) and included subjects ($n = 165$) (age: $U = 396$, $z = -1.4$, $p > 0.2$; education: $U = 478$, $z = -0.8$; $p > 0.4$; gender distribution: $\chi^2 > 0.3$, $p > 0.7$; MMSE: $U = 483$, $z = -0.8$; $p > 0.5$). Furthermore, there were no differences in the demographic characteristics and MMSE scores of participants included in the VBM and DTI analyses (all $T > -0.2$, all $p = 1.0$; for gender distribution: $\chi^2 > 0.01$, $p > 0.9$).

2.4.3.2. Spatial normalization of FA images

The preprocessing of the FA images was performed in SPM8 (Wellcome Institute of Cognitive Neurology, www.fil.ion.ucl.ac.uk) implemented in Matlab 2010 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). The average b0 of each subject was first linearly and nonlinearly coregistered to the MNI EPI template

of SPM8, and the resulting transformations were applied to the corresponding FA image. The resulting normalized FA images were then visually inspected to ensure satisfactory transformation into standard space and smoothed with a 10 mm FWHM Gaussian kernel.

2.4.3.3. FA Voxel-based morphometry analyses

A first set of analyses comprised two independent whole-brain regression analyses where participants' individual performance scores on (a) episodic (CVLT and ROCF) and (b) semantic (BNT and CVFA) memory tasks were correlated with FA signal intensities at each voxel across all brains. A second analysis tested for the unique relationship between episodic memory performance and FA indices while controlling for the effect of semantic memory performance, and *vice versa*. This regression analysis included all four episodic and semantic memory measures in a single model. All analyses with FA included age and WM volume as covariates, thereby controlling for age-related effects and effects due to a combination of overall level of WM atrophy and head size.

All analyses were masked with a whole brain white matter mask from the WFU Pick Atlas V.3.0.3 (Maldjian, Laurienti, Kraft, & Burdette, 2003; Stamatakis et al., 2011). The statistical parametric maps were threshold at $p < 0.01$ uncorrected at the voxel level and clusters surviving a random field corrected $p < 0.05$ are reported in MNI space. The JHU tractography atlas tool in FSLVIEW of FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) was used to identify major WM tracts, and the Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas in FSLVIEW provided regional WM labels. Because the focus of this study is the aMTL, only significant correlations between FA values and behavioral performance measures within this anatomical region are described in the main text, while a full description of significant clusters is provided in Table 2 and Supplementary Figure 1.

3. Results

3.1. Behavioral Results

To determine whether NC, aMCI and AD patients groups differed with respect to their episodic and semantic neuropsychological test performance, one-way independent ANOVAs or Kruskal-Wallis tests were conducted on individual CVFA and on CVLT, ROCF and BNT scores, respectively. These analyses revealed significant main effects of diagnostic group on performance on both episodic (CVLT and ROCF) and both semantic (CVFA and BNT) memory tests (see Table 1), as expected. *Post-hoc* tests revealed that the NC participants performed significantly better than aMCI patients, who performed significantly better than AD patients on the CVLT ($U = 414.0$ $p < 0.001$ and, $U = 64$, $p = 0.004$, respectively), ROCF ($U = 987.5$ $p < 0.001$ and, $U = 59.5$, $p = 0.003$, respectively), and CVFA ($t(160) = -3.4$, $p = 0.001$ and $t(40) = -3.0$, $p = 0.005$). NC participants named significantly more BNT pictures correctly than the AD and aMCI patients ($U = 266.5$, $p < 0.01$ and $U = 1077.5$, $p < 0.001$, respectively), but the performance of aMCI and AD patients did not differ ($U = 150.5$, $p = 0.8$). Group differences were also found on the mean episodic and semantic memory z-scores (see Table 1). *Post-hoc* tests revealed that mean episodic and semantic memory z-scores were significantly higher in the NC participants than aMCI and AD patients (episodic memory: $U = 400.5$ $p < 0.001$ and, $U = 14.0$, $p < 0.001$, respectively; semantic memory: $U = 1040.5$ $p < 0.001$ and, $U = 79$, $p < 0.001$, respectively). aMCI and AD patients also obtained significantly different mean episodic ($U = 36.0$ $p < 0.001$) but not on the mean semantic memory z-scores ($U = 109.0$ $p < 0.1$).

3.2. Imaging Analyses

3.2.1. General functional neuroanatomical correlates of episodic and semantic memory performance

3.2.1.1. Episodic memory performance

Linear regression analyses were used to predict mean signal intensities in the left and right ERC/HP head and mPRC ROIs of each participant. Since this analysis did not control for semantic memory performance, its results reflect the general relationship between episodic memory performance and GM integrity in each ROI, i.e. including potential support from semantic memory

processes. Episodic memory performance significantly predicted mean signal intensity in the left ERC/HP head ($\beta = 0.342$, $t(171) = 5.101$, $p < 0.001$) and left mPRC ($\beta = 0.218$, $t(171) = 3.117$, $p = 0.002$). The same pattern was found for the right hemisphere ROIs (ERC/HP head: $\beta = 0.314$, $t(171) = 4.727$, $p < 0.001$ and mPRC: $\beta = 0.230$, $t(171) = 3.313$, $p = 0.001$).

Independent whole-brain voxel-based correlation analyses with FA volumes revealed that episodic memory measures correlated with WM surrounding the bilateral ERC/HP and amygdala, as well as parts of the uncinate fasciculus and left temporal pole WM (see Figure 1 and Table 2).

3.2.1.2. *Semantic memory performance*

Analogous ROI analyses revealed that semantic memory performance significantly correlated with both the left and right mPRC ($\beta = 0.288$, $t(171) = 4.143$, $p < 0.001$ and $\beta = 0.227$, $t(171) = 3.219$, $p = 0.002$, respectively) and ERC/HP head ($\beta = 0.374$, $t(171) = 5.588$, $p < 0.001$ and $\beta = 0.340$, $t(171) = 5.114$, $p < 0.001$, respectively).

An independent whole-brain voxel-based correlation analysis with FA volumes revealed that semantic memory measures correlated with the left anterior inferior longitudinal fasciculus (aILF), which provides the primary input to the PRC (see Figure 1 and Table 2).

Thus, independent GM ROI analyses revealed that both episodic and semantic memory performance was associated with the integrity of the same GM structures, i.e. bilateral ERC/HP head and mPRC. In contrast, independent FA regression analyses indicated different patterns of WM involvement in episodic and semantic memory functioning, with episodic memory performance correlating with the integrity of WM surrounding bilateral ERC/HP, including the uncinate fasciculus, and semantic memory performance significantly related to the integrity of the anterior part of the left inferior longitudinal fasciculus.

Table 2

Results of Voxel-based Correlational Analyses with FA volumes for Each Memory Performance Independently (A) and while Controlling for the Contrasting Type of Memory Performance (B).

Cluster-level		Voxel-level		Coordinates of peak voxel		
$p_{\text{corrected}}^a$	extent ^b	t-score	$p_{\text{corrected}}^c$	x	y	z
A						
<i>Episodic memory performance (CVLT^d and ROCF^e)</i>						
0.000	11152	5.7	0.001	28	0	-14
		4.8	0.049	16	-38	8
		4.7	0.069	-32	-4	-12

Regions in cluster:

Genu of corpus callosum (including forceps minor), body of corpus callosum, splenium of corpus callosum (including forceps major), bilateral anterior thalamic radiation (anterior part), bilateral posterior thalamic radiation (include optic radiation), bilateral anterior limb of the internal capsule, bilateral posterior limb of the internal capsule, bilateral anterior corona radiata, bilateral superior corona radiata, bilateral posterior corona radiata, bilateral uncinate fasciculus (anterior aspects), bilateral inferior fronto-occipital fasciculus (anterior and posterior aspects), bilateral cingulum hippocampal part (posterior aspects), bilateral cingulum cingulated gyrus part (posterior aspects), bilateral corticospinal tract, bilateral inferior longitudinal fasciculus (posterior aspects)

Semantic memory performance (BVL^f and CVFA^g)

0.004	3585	4.0	0.520	18	26	32
		3.9	0.640	20	-4	38
		3.8	0.785	18	14	38

Regions in cluster:

Genu of corpus callosum (including forceps minor), body of corpus callosum, splenium of corpus callosum (including forceps major), right anterior limb of internal capsule, right posterior limb of internal capsule, right anterior corona radiata, right posterior corona radiata, right inferior fronto-occipital fasciculus (anterior aspects), right cingulum (cingulated gyrus part) (posterior aspects), right corticospinal tract

0.002	3973	4.0	0.558	-28	-4	-8
-------	------	-----	-------	-----	----	----

4.0	0.605	-20	-42	32
3.8	0.725	-26	6	38

Regions in cluster:

Genu of corpus callosum (including forceps minor), body of corpus callosum, splenium of corpus callosum (including forceps major), bilateral anterior thalamic radiata, left anterior limb of internal capsule, left posterior limb of internal capsule, left anterior corona radiata, left superior corona radiata, left posterior corona radiata, left inferior fronto-occipital fasciculus (anterior aspects), left inferior longitudinal fasciculus (anterior part), left cingulum (cingulate gyrus part (posterior aspects), left corticospinal tract, left superior longitudinal fasciculus

B

Episodic memory performance (CVLT^d and ROCF^e) controlling for semantic memory performance

0.002	4013	4.4	0.183	28	0	-14
		3.9	0.692	-28	42	-14
		3.7	0.871	-4	-34	18

Regions in cluster:

Genu of corpus callosum (including forceps minor), body of corpus callosum, splenium of corpus callosum (including forceps major), bilateral anterior limb of internal capsule, bilateral external capsule, bilateral anterior thalamic radiation, left posterior limb of internal capsule, left anterior corona radiata, right superior corona radiata, right posterior corona radiate, uncinate fasciculus

Semantic memory performance (BVL^f and CVFA^g) controlling for episodic memory performance

Regions in cluster:

No significant clusters

^a Cluster-level *p*-value corrected for search volume. ^b Number of voxels in cluster. ^c Voxel-level *p*-value corrected for search volume. ^d CVLT = German version of the California Verbal Learning Test, Long Delay Free Recall (Delis et al., 1987). ^e ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure, Long Delay Free Recall (Osterrieth, 1944). ^f CVFA = Category Verbal Fluency Animals (Morris et al., 1989) in one minute. ^g BNT = short, 15-item version of the Boston Naming Test (Morris et al., 1989).

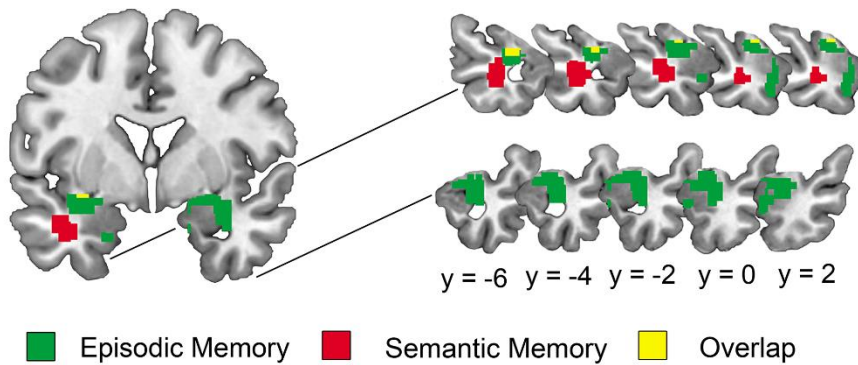


Figure 1. Representative slices showing aMTL regions where FA voxel values significantly correlated with episodic and semantic memory performance in independent voxel-based regression analyses. (MNI coordinates are reported).

3.2.2. *Functional neuroanatomical relationships of episodic and semantic memory performance while controlling for the contrasting memory performance*

3.2.2.1. *Episodic memory performance*

ROI analyses controlling for the effect of semantic memory performance revealed that episodic memory performance significantly predicted with mean signal intensity of the left ($\beta = 0.202$, $t(171) = 2.622$, $p = 0.01$) and the right ERC/HP head ($\beta = 0.187$, $t(171) = 2.445$, $p < 0.05$). Importantly, episodic memory performance did not significantly predict mean signal intensity of the left ($\beta = 0.093$, $t(171) = 1.141$, $p = 0.256$) or the right mPRC ($\beta = 0.154$, $t(171) = 1.890$, $p = 0.061$).

The unique whole-brain regression analysis with FA volumes revealed one cluster of voxels centered in the right amygdala (28, 0, -14) extending into the WM surrounding the bilateral ERC and HP (see Table 2).

3.2.2.2. *Semantic memory performance*

ROI analyses revealed that when the effect of episodic memory performance was controlled, semantic memory performance significantly predicted mean signal intensities in both the left mPRC ($\beta = 0.237$, $t(171) = 2.891$, $p = 0.004$) and ERC/HP head ($\beta = 0.264$, $t(171) = 3.397$, $p = 0.001$). Within the right hemisphere, semantic memory performance significantly predicted mean signal intensities of the

ERC/HP head ($\beta = 0.238$, $t(171) = 3.073$, $p = 0.002$) but not the right mPRC ($\beta = 0.143$, $t(171) = 1.727$, $p = 0.086$).

The unique whole-brain analysis with FA volumes revealed no significant results. Given our *a priori* hypothesis for a unique relationship between FA volumes and aILF integrity, we calculated a small volume correction with the aILF portion of the FA cluster found in the independent analysis (JHU tractography atlas tool in FSLVIEW of FSL; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). With this small volume correction, aILF FA values significantly correlated with unique aspects of semantic processing (corrected cluster-level $p = 0.05$).

4. Discussion

The present results indicate that a functional differentiation within the aMTL can be assessed with commonly used clinical tests if the shared variance between episodic and semantic memory measures is accounted for. Specifically, unique *a priori* ROI analyses demonstrated that episodic memory performance was associated with the bilateral ERC/HP head but not with the left or right mPRC. In contrast, semantic memory performance was associated with left mPRC and bilateral ERC/HP head integrity. These findings support established models of episodic memory functioning (Eichenbaum et al., 1999; Lipton & Eichenbaum, 2008), and are consistent with a relatively recent account of semantic object memory (Murray et al., 1998; Murray & Richmond, 2001; Taylor et al., 2006, 2009, 2011).

Clinical tests of episodic and semantic memory rely on non-mnemonic cognitive processes such as attention and executive functioning (Lezak et al., 2004), as well as processes related to stimulus modality (e.g., verbal, visuospatial functions). Furthermore, episodic memory performance may be facilitated by semantic memory processes and *vice versa* (Greenberg et al., 2009; Greenberg & Verfaellie, 2010). Therefore, task performance necessarily reflects the influence of many brain networks, complicating the interpretation of neuropsychological test scores. This issue is illustrated by the high degree of overlap of the clusters in the independent VBM analyses. To account for the

influences of the shared non-mnemonic and mnemonic processes, we examined one type of memory performance while controlling for the other. As expected, these unique analyses revealed a more specific functional-neuroanatomy of episodic and semantic performance compared to the uncontrolled, independent analyses. Thus, this approach may be useful in the clinical neuropsychological setting to obtain more “process pure” measures.

The present finding of a unique relationship between episodic memory performance and the neural integrity of the bilateral ERC/HP is consistent with previous studies demonstrating that ERC/HP atrophy predicts poor episodic memory performance (Acosta-Cabronero, Williams, Pengas, & Nestor, 2010; de Toledo-Morell, Goncharova, Dickerson, Wilson, & Bennett, 2000; de Toledo-Morell et al., 2000; Killiany et al., 2002; Kramer et al., 2004). Furthermore, we found that poor episodic memory performance was associated with decreased integrity of the WM surrounding the bilateral ERC/HP in the independent as well as unique analyses. The affected aMTL areas included aspects of the uncinate fasciculus, which has been associated with episodic memory performance in temporal lobe epilepsy and schizophrenic patients (Diehl et al., 2008; Nestor et al., 2004, 2008). Thus, these results indicate that in AD, disconnection of aMTL structures (such as the ERC/HP) from incoming information may contribute to episodic memory impairments. Taken together, the present findings suggest that reduced GM integrity of the ERC/HP and its surrounding WM underpins episodic memory impairments in the AD syndrome.

The unique association between poor semantic memory performance and left mPRC damage is in line with previous experimental studies in brain-damaged patients (Moss, Rodd, Stamatakis, Bright, & Tyler, 2005; Taylor et al., 2009; Tyler et al., 2004) as well as studies using clinical neuropsychological tasks in semantic dementia patients (Davies et al., 2004; Desgranges et al., 2007). In particular, Kivisaari et al. (2012) demonstrated that the mPRC, but not the surrounding aMTL regions, is necessary for identifying semantically confusable concepts in very early AD patients. Taken together with the present results, these studies demonstrate that it is possible to detect specific relationships between semantic memory performance and the PRC, as opposed to the entire MTL, and

argue against the notion that PRC brain damage is simply a proxy for MTL damage (Levy, Bayley, & Squire, 2004). Although the current study found that atrophy in both the PRC and ERC/HP was associated with poor semantic memory performance, previous studies suggest that isolated PRC damage may be sufficient to induce semantic memory impairments. Specifically, semantic memory performance was relatively preserved in patients with bilateral HP damage and severe impairments in episodic memory (Mayes, Holdstock, Isaac, Hunkin, & Roberts, 2002; Vargha-Khadem et al., 1997).

The independent and unique small volume corrected FA analyses revealed that semantic memory impairments were also associated with decreased FA values in the anterior part of the inferior longitudinal fasciculus which connects the occipital lobe with the anterior temporal lobe and which represents the primary input to the PRC (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008; Murray & Richmond, 2001). The finding that the aILF is especially important for semantic memory is consistent with other studies that reported decreased FA values in the anterior inferior longitudinal fasciculus in patients with semantic deficits (Agosta et al., 2010; Galantucci et al., 2011). Taken together, in the context of AD, these results suggest that reduced GM integrity of the PRC and reduced WM integrity of its main input stream (i.e. the anterior inferior longitudinal fasciculus) are associated with semantic memory dysfunction. Importantly, the present findings further demonstrate that clinical neuropsychological measures of semantic memory are specifically sensitive to GM mPRC damage when episodic memory performance is controlled.

Other authors argue that lateral, but not medial regions of the anterior temporal lobe are critical for semantic abilities (Levy et al., 2004; Patterson, Nestor, & Rogers, 2007). For example, a lesion-symptom correlation study and a voxel-based morphometry study in semantic dementia (SD) patients showed that the left temporal pole and inferior lateral temporal areas, but not the PRC, significantly correlated with semantic performance. The present study did not test the relationship between inferolateral temporal lobe integrity and semantic memory performance. However, contrary to the alternative account of semantic memory, the present findings do suggest that anterior lateral

temporal lobe damage is not necessary, and that aMTL damage is sufficient, to induce semantic memory impairments.

Taken together, the present findings are consistent with the view that different aMTL structures perform partially different kinds of memory functions (Bussey & Saksida, 2002; Kivisaari et al., in press; Lavenex & Amaral, 2000; Mishkin, Suzuki, Gadian, & Vargha-Khadem, 1997; Murray, Bussey, & Saksida, 2007). This functional specialization account stems from non-human primate studies implicating rich afferent connectivity from the visual object processing stream, as well as less dense uni- and polymodal inputs to the PRC (Suzuki, 1996; Suzuki & Amaral, 1994). These connections putatively render the PRC both necessary and sufficient for semantic and multimodal processing of individual objects (Lavenex & Amaral, 2000; Murray et al., 1998; Taylor et al., 2006; Vargha-Khadem et al., 1997). This model accounts for the present findings that poor semantic memory performance was associated with reduced left mPRC volume and a breakdown of its WM afferents. The PRC in turn projects to the ERC, where the object information is bound to its spatial context and other higher-order information (Lavenex & Amaral, 2000; Mishkin et al., 1997; Suzuki, 1996), and on to the HP, which represents the culmination of the “hierarchical model of connectivity” (Lavenex & Amaral, 2000). On this account, the ERC/HP are specialized for processing objects in their wider associational, spatial and temporal context and, by doing so, give rise to episodic memories (Eichenbaum et al., 1999; Lavenex & Amaral, 2000; Lipton & Eichenbaum, 2008; Mishkin et al., 1997). Consistent with this view, episodic memory performance was associated mainly with reduced GM and WM integrity of bilateral ERC/HP.

The functional specialization account generates novel hypotheses about how clinicians could assess the earliest cognitive changes associated with AD. Specifically, since neurofibrillary pathology in AD begins in the mPRC before entering the ERC/HP (Braak & Braak, 1991; Taylor & Probst, 2008), this model suggests that impairments in semantic object memories may occur in the earliest stages of AD (see e.g. Amieva et al., 2008). The findings from the present study demonstrate that measures from commonly used neuropsychological tests of semantic (object) memory, when controlled for episodic

memory processes, are capable of estimating the integrity of the cortical region affected earliest by neurofibrillary AD pathology, the mPRC.

Acknowledgements

This study was financed by the Alzheimer's Association of both Basels, the Foundation for Dementia Research Basel, an Ambizione Fellowship from the Swiss National Science Foundation (KIT), a Tilma Hainari Jubilee Grant from the Finnish Concordia Fund and the Swiss Federal Commission for Scholarships for Foreign Students (Berne) (SLK). MRI scanning was financed by research grants from the Novartis Foundation and GlaxoSmithKline (AUM)

The funding sources had no involvement in study design, in the collection, analysis and interpretation of data.

References

- Acosta-Cabronero, J., Williams, G. B., Pengas, G., & Nestor, P. J. (2010). Absolute diffusivities define the landscape of white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Brain*, 133(2), 529–539. doi:10.1093/brain/awp257
- Agosta, F., Henry, R. G., Migliaccio, R., Neuhaus, J., Miller, B. L., Dronkers, N. F., Brambati, S. M., et al. (2010). Language networks in semantic dementia. *Brain*, 133(1), 286–299. doi:10.1093/brain/awp233
- American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV: Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: Author.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H., et al. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, 64(5), 492–498. doi:10.1002/ana.21509
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1), 95–113. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259. doi:10.1007/BF00308809
- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3), 271–278. doi:10.1016/0197-4580(95)00021-6
- Buschke, H., & Fuld, P. A. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24(11), 1019–1025.
- Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2002). The organization of visual object representations: A connectionist model of effects of lesions in perirhinal cortex. *European Journal of Neuroscience*, 15(2), 355–364. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01850.x

- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44(8), 1105–1132. doi:10.1016/j.cortex.2008.05.004
- Davies, R. R., Graham, K. S., Xuereb, J. H., Williams, G. B., & Hodges, J. R. (2004). The human perirhinal cortex and semantic memory. *European Journal of Neuroscience*, 20(9), 2441–2446. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03710.x
- de Toledo-Morell, L., Goncharova, I., Dickerson, B., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. (2000). From healthy aging to early Alzheimer's disease: In vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911(1), 240–253. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06730.x
- de Toledo-Morrell, L., Dickerson, B., Sullivan, M. P., Spanovic, C., Wilson, R., & Bennett, D. A. (2000). Hemispheric differences in hippocampal volume predict verbal and spatial memory performance in patients with Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 10(2), 136–142. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(2000)10:2<136::AID-HIPO2>3.0.CO;2-J
- Delis, D. C., Kramer, J. H., & Ober, B. A. (1987). *California Verbal Learning Test*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Desgranges, B., Matuszewski, V., Piolino, P., Chételat, G., Mézenge, F., Landeau, B., de la Sayette, V., et al. (2007). Anatomical and functional alterations in semantic dementia: A voxel-based MRI and PET study. *Neurobiology of Aging*, 28(12), 1904–1913. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.006
- Diehl, B., Busch, R. M., Duncan, J. S., Piao, Z., Tkach, J., & Lüders, H. O. (2008). Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(8), 1409–1418. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01596.x
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The hippocampus, memory, and place cells: Is it spatial memory or a memory space? *Neuron*, 23(2), 209–226. doi:10.1016/S0896-6273(00)80773-4

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Galantucci, S., Tartaglia, M. C., Wilson, S. M., Henry, M. L., Filippi, M., Agosta, F., Dronkers, N. F., et al. (2011). White matter damage in primary progressive aphasia: A diffusion tensor tractography study. *Brain*, 134(10), 3011–3029. doi:10.1093/brain/awr099
- Gertz, H. J., Xuereb, J., Huppert, F., Brayne, C., McGee, M. A., Paykel, E., Harrington, C., et al. (1998). Examination of the validity of the hierarchical model of neuropathological staging in normal aging and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 95(2), 154–158. doi:10.1007/s004010050780
- Greenberg, D. L., Keane, M. M., Ryan, L., & Verfaellie, M. (2009). Impaired category fluency in medial temporal lobe amnesia: The role of episodic memory. *The Journal of Neuroscience*, 29(35), 10900–10908. doi:10.1523/JNEUROSCI.1202-09.2009
- Greenberg, D. L., & Verfaellie, M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: Evidence from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(05), 748–753. doi:10.1017/S1355617710000676
- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, 30(4), 301–314. doi:10.1016/0028-3932(92)90104-T
- Kaplan, E., Goodglass, H., Weintraub, S., & Segal, O. (1983). *Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Killiany, R. J., Hyman, B. T., Gomez-Isla, T., Moss, M. B., Kikinis, R., Jolesz, F., Tanzi, R., et al. (2002). MRI measures of entorhinal cortex vs. hippocampus in preclinical AD. *Neurology*, 58(8), 1188–1196.

- Kivisaari, S. L., Probst, A., & Taylor, K. I. (in press). The perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortices and hippocampus: An overview of functional anatomy and a protocol for their segmentation in MR images. In S. Ulmer & O. Jansen (Eds.), *fMRI-Basics and Clinical Applications*, (2nd ed.). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Kivisaari, S.L., Tyler, L. K., Monsch, A. U. & Taylor, K. I. (2012). Medial perirhinal cortex disambiguates confusable objects. *Brain*, *135*, 3757-3769.
- Kramer, J. H., Schuff, N., Reed, B. R., Mungas, D., Du, A.-T., Rosen, H. J., Jagust, W. J., et al. (2004). Hippocampal volume and retention in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(04), 639–643. doi:10.1017/S1355617704104050
- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity. *Hippocampus*, *10*(4), 420–430. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:4<420::AID-HIPO8>3.0.CO;2-5
- Levy, D. A., Bayley, P. J., & Squire, L. R. (2004). The anatomy of semantic knowledge: Medial vs. lateral temporal lobe. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(17), 6710–6715. doi:10.1073/pnas.0401679101
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Lipton, P. A., & Eichenbaum, H. (2008). Complementary roles of hippocampus and medial entorhinal cortex in episodic memory. *Neural Plasticity*, *2008*, 1–8. doi:10.1155/2008/258467
- Lumley, T., Diehr, P., Emerson, S. & Chen, L. (2002). The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annual Review of Public Health*, *23* (1), 151 – 169. doi:10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140546

- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, 19(3), 1233–1239. doi:10.1016/S1053-8119(03)00169-1
- Mayes, A. R., Holdstock, J. S., Isaac, C. L., Hunkin, N. M., & Roberts, N. (2002). Relative sparing of item recognition memory in a patient with adult-onset damage limited to the hippocampus. *Hippocampus*, 12(3), 325–340. doi:10.1002/hipo.1111
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7), 939–944.
- Medina, D., deToledo-Morrell, L., Urresta, F., Gabrieli, J. D. E., Moseley, M., Fleischman, D., Bennett, D. A., et al. (2006). White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study. *Neurobiology of Aging*, 27(5), 663–672. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.026
- Mishkin, M., Suzuki, W. A., Gadian, D. G., & Vargha-Khadem, F. (1997). Hierarchical organization of cognitive memory. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, 352(1360), 1461–1467.
- Monsch, A. U., Thalmann, B., Schneitter, M., Bernasconi, F., Aebi, C., Camachova-Davet, Z., & Staehelin, H. B. (2000). The Basel study on the elderly's search for preclinical cognitive markers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 21, Supplement 1(0), 31. doi:10.1016/S0197-4580(00)82817-1
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., & et al. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39, 1159–1165.

- Moss, H. E., Rodd, J. M., Stamatakis, E. A., Bright, P., & Tyler, L. K. (2005). Anteromedial temporal cortex supports fine-grained differentiation among objects. *Cerebral Cortex*, 15(5), 616–627. doi:10.1093/cercor/bhh163
- Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C. J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Hodges, J. R. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: Relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Annals of Neurology*, 47(1), 36–45. doi:10.1002/1531-8249(200001)47:1<36::AID-ANA8>3.0.CO;2-L
- Murray, E. A., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2007). Visual perception and memory: A new view of medial temporal lobe function in primates and rodents. *Annual Review of Neuroscience*, 30(1), 99–122. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.113046
- Murray, E. A., Malkova, L., & Goulet, S. (1998). Crossmodal associations, intramodal associations, and object identification in macaque monkeys. *Comparative Neuropsychology* (pp. 51–69). Oxford: Oxford University Press.
- Murray, E. A., & Richmond, B. J. (2001). Role of perirhinal cortex in object perception, memory, and associations. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 188–193. doi:10.1016/S0959-4388(00)00195-1
- Nestor, P. G., Kubicki, M., Gurrera, R. J., Niznikiewicz, M., Frumin, M., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2004). Neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Neuropsychology*, 18(4), 629–637. doi:10.1037/0894-4105.18.4.629
- Nestor, P. G., Kubicki, M., Niznikiewicz, M., Gurrera, R. J., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2008). Neuropsychological disturbance in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Neuropsychology*, 22(2), 246–254. doi:10.1037/0894-4105.22.2.246

- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory.]. *Archives de Psychologie*, 30, 206–356.
- Parker, A., & Gaffan, D. (1998). Lesions of the primate rhinal cortex cause deficits in flavour–visual associative memory. *Behavioural Brain Research*, 93(1–2), 99–105. doi:10.1016/S0166-4328(97)00148-4
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(12), 976–987. doi:10.1038/nrn2277
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Petersen, R. C., Jack, C. R., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., et al. (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, 54(3).
- Ryan, L., Cox, C., Hayes, S. M., & Nadel, L. (2008). Hippocampal activation during episodic and semantic memory retrieval: Comparing category production and category cued recall. *Neuropsychologia*, 46(8), 2109–2121. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.030
- Salmon, D. P. (2011). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 10, 187–121. doi:10.1007/7854_2011_171
- Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2008). Neuropsychological assessment of dementia. *Annual Review of Psychology*, 60(1), 257–282. doi:10.1146/annurev.psych.57.102904.190024
- Saxton, J., Lopez, O. L., Ratcliff, G., Dulberg, C., Fried, L. P., Carlson, M. C., Newman, A. B., et al. (2004). Preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 63(12), 2341–2347.

- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping, 17*(3), 143–155.
doi:10.1002/hbm.10062
- Stamatakis, E. A., Shafto, M. A., Williams, G., Tam, P., & Tyler, L. K. (2011). White matter changes and word finding failures with increasing age. *PLoS ONE, 6*(1), e14496.
doi:10.1371/journal.pone.0014496
- Suzuki, W. A. (1996). Neuroanatomy of the monkey entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices: Organization of cortical inputs and interconnections with amygdala and striatum. *Seminars in Neuroscience, 8*(1), 3–12. doi:10.1006/smns.1996.0002
- Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (1994). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: Cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology, 350*(4), 497–533.
- Taylor, K. I., Devereux, B. J., & Tyler, L. K. (2011). Conceptual structure: Towards an integrated neurocognitive account. *Language and Cognitive Processes, 26*(9), 1368–1401.
doi:10.1080/01690965.2011.568227
- Taylor, K. I., Moss, H. E., Stamatakis, E. A., & Tyler, L. K. (2006). Binding crossmodal object features in perirhinal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 103*(21), 8239–8244.
doi:10.1073/pnas.0509704103
- Taylor, K. I., & Probst, A. (2008). Anatomic localization of the transentorhinal region of the perirhinal cortex. *Neurobiology of Aging, 29*(10), 1591–1596. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.024
- Taylor, K. I., Stamatakis, E. A., & Tyler, L. K. (2009). Crossmodal integration of object features: Voxel-based correlations in brain-damaged patients. *Brain, 132*(3), 671–683.
doi:10.1093/brain/awn361
- Tyler, L. K., Stamatakis, E. A., Bright, P., Acres, K., Abdallah, S., Rodd, J. M., & Moss, H. E. (2004). Processing objects at different levels of specificity. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*(3), 351–362. doi:10.1162/089892904322926692

- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277(5324), 376–380. doi:10.1126/science.277.5324.376
- Wang, W.-C., Lazzara, M. M., Ranganath, C., Knight, R. T., & Yonelinas, A. P. (2010). The medial temporal lobe supports conceptual implicit memory. *Neuron*, 68(5), 835–842. doi:10.1016/j.neuron.2010.11.009
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., Nordberg, A., et al. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: Report of the international working group on mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240–246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x

3.3. Studie III

**Impaired medial perirhinal and entorhinal cortex functioning twelve years preceding diagnosis of
Alzheimer's dementia**

Hirni Daniela I.^{a,b}, Kivisaari Sasa L.^c, Monsch Andreas U.^{a,b}, Krumm Sabine^{a,b}, Berres Manfred^d,
Oeksuez Fatma^a, Reinhardt Julia^e, Ulmer Stephan^{f,g}, Kressig Reto W.^{ab}, Stippich Christoph^{b,e}, Taylor
Kirsten I.^{a,b,h}

^aMemory Clinic, University Center for Medicine of Aging Basel (UAB), Felix-Platter Hospital, Basel,
Switzerland

^bUniversity of Basel, Basel, Switzerland

^cAalto University, School of Science, P.O. Box 15100, FI-00076 AALTO, Finland

^dDepartment of Mathematics & Technology, RheinAhrCampus, Remagen, Germany

^eDepartment of Radiology, Division of Diagnostic and Interventional Neuroradiology University of
Basel Hospital, Basel, Switzerland

^fInstitute of Neuroradiology, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

^gMedical Radiological Institute (MRI), Zurich, Switzerland

^hCentre for Speech, Language and the Brain, Department of Experimental Psychology, University of
Cambridge, Cambridge, United Kingdom

Submitted

Abstract

Neurofibrillary pathology in Alzheimer's dementia (AD) is associated with cognitive impairments and cortical thinning, and begins in medial perirhinal cortex (mPRC) before entering entorhinal cortex (ERC). Thus, mPRC dysfunction (e.g. semantic object memory impairments) may predate or accompany ERC (i.e. episodic memory) dysfunction in the preclinical course of typical AD. We developed formulae estimating mPRC and ERC integrity (i.e. cortical thickness) with commonly used neuropsychological tests in 31 healthy individuals and 58 early AD patients. These formulae estimated the longitudinal courses of estimated mPRC and ERC functioning in independent groups of 28 optimally healthy individuals who developed AD (NC-AD) over 2.8-13.4 years and 28 pairwise-matched, stable, healthy individuals (NC-NC). Mixed models demonstrated significantly worse NC-AD than NC-NC estimated mPRC and ERC functioning at the earliest timepoint, twelve years preceding diagnosis, and a significant decline 4 years preceding the AD diagnosis. These findings demonstrate that specific neuropsychological impairments occur early in the course of preclinical AD and that tasks measuring mPRC functioning may serve as additional, powerful markers of preclinical AD.

Keywords: preclinical cognitive marker, neurofibrillary pathology, episodic memory, semantic memory, rhinal cortex, longitudinal.

1. Introduction

The search for cognitive markers of preclinical Alzheimer's dementia (AD) is informed by the pattern of progressive cortical neurofibrillary tangle (NFT) pathology in Alzheimer's disease, as the largely intracellular, abnormally phosphorylated tau proteins are deemed responsible for functional deficits (Giannacopoulos et al., 2003). Episodic memory is commonly impaired first in the preclinical course of typical AD, predating the diagnosis by up to 10 years (see Schmid et al., 2012 Supplementary Table 1). These findings are consistent with NFT-induced disruption of neuronal functioning in the entorhinal cortex (ERC) and hippocampus (HP) in the earliest stages of the disease. However, cortical NFT pathology begins in the medial perirhinal cortex (mPRC) before spreading to the ERC and hippocampus (Braak and Braak, 1991; Taylor and Probst, 2008), suggesting that cognitive impairments associated with mPRC dysfunction may precede or accompany episodic memory impairments in the preclinical course of AD (Didic et al., 2011; Taylor and Probst, 2008).

PRC functions have traditionally been studied in non-human primates (Murray et al., 2007), and only more recently in humans (e.g. Davies et al., 2004; Tyler et al., 2004). Human neurocognitive research suggests that the PRC is required for processing semantic memories of individual objects, especially those that are easily confused with other similar objects (Taylor et al., 2006; Tyler et al., 2004). For example, patients with brain damage including the PRC are significantly impaired at processing semantically confusable vs. semantically less confusable objects during picture naming and audiovisual crossmodal feature integration (Moss et al., 2005; Taylor et al., 2009) and in early AD patients, the disambiguation of semantically confusable objects specifically depended on mPRC (but not ERC) integrity (Kivisaari et al., 2012).

Longitudinal data are required to determine the relative temporal appearance of PRC and ERC/HP (i.e. episodic memory impairments) dysfunction in the preclinical course of AD. However, many well-established clinical neuropsychological tests used in current longitudinal studies are more meta-cognitive in nature, lacking the anatomical specificity to target PRC. For example, Hirni et al. (2013) demonstrated that both clinical tests of episodic memory and semantic object memory

significantly predicted ERC/HP and PRC atrophy. However, linear regression analyses differentiated the relationships between PRC integrity and semantic memory functioning, and ERC/HP integrity and episodic memory functioning: when the opposing memory performance was controlled, episodic memory performance was associated with ERC/HP but not PRC integrity, whereas semantic memory was associated with also PRC and ERC/HP integrity (Hirni et al., 2013). These results indicate that when existing clinical neuropsychological data are used to assess PRC and ERC/HP functions, anatomical specificity in the medial temporal lobe can be maximized by controlling for the opposing memory performance.

This study aimed to determine the optimal combination of common clinical neuropsychological test variables to specifically predict mPRC and ERC functioning (prediction study). In a critical analysis, these formulae were applied to longitudinal samples of initially optimally healthy individuals, some of whom progressed to AD, to determine whether and when mPRC and ERC functioning decline in the prodromal phase of AD (longitudinal study). If also mPRC functions decline in the prodromal phases of AD, corresponding neuropsychological measures may prove powerful diagnostic markers of very early AD.

2. Methods

2.1. Prediction study: Estimating mPRC and ERC functioning

2.1.1. Participants

Demographically matched groups of 31 normal control (NC), 31 amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI), a putative prodrome of AD, and 27 early AD patients participated (see Table 1). All NC participants were cognitively and neurologically healthy. aMCI patients were diagnosed according to the Winblad et al. (2004) criteria and early AD patients according to DSM-IV (1994) and McKhann et al. (1984). No participant suffered from depression according to ICD-10 criteria (WHO, 2011).

2.1.2. Neuropsychological Tests

All participants completed the German version of the California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis et al., 1987) and one minute category verbal fluency task (animals) (VF) (Lezak et al., 2004). The number correct on the long delay free recall of the CVLT and VF were used as measures of episodic and semantic memory, respectively.

2.1.3 MRI

All participants underwent high resolution T1-weighted 3D MPRAGE imaging (12 channel headcoil; inversion time = 1000 ms, repetition time = 2000 ms, echo time = 3.37 ms, flip angle = 8°; acquisition matrix = 256 x 256 mm, voxel size = 1 mm isotropic) on the same 3-T MRI scanner (MAGNETOM Verio, Siemens) at the University Hospital Basel. MRI scanning was conducted within three months of behavioral testing (mean = 52 days, SD = 43 days).

MPRAGEs were preprocessed in FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) as described elsewhere (Kivisaari et al., 2012) and regions of interest (ROIs) for the mPRC and ERC were drawn on cortical surface reconstructions of segmented T1-weighted images based on anatomical landmarks described elsewhere (Kivisaari et al., 2013). Only left hemisphere ROIs were drawn because of the verbal nature of the neuropsychological tasks. Mean cortical thicknesses for each ROI in each participant were normalized by their respective mean cortical thickness of the entire left hemisphere to account for inter-individual differences in the thickness of the cortical mantle. Two linear multiple regression analyses predicted mean mPRC and ERC cortical thickness, respectively, with VF, CVLT and age, thereby generating formulae to estimate mPRC and ERC functioning.

2.2. Longitudinal study: Preclinical course of estimated mPRC and ERC functioning

2.2.1. Participants

An independent sample of 28 originally optimally healthy individuals who progressed to AD (American Psychiatric Association, 1994; McKhann et al., 1984) over a mean of 8.7 (range: 2.8 - 13.4)

years (NC-AD) were pairwise matched (age, gender, education, observation period) to 28 optimally healthy NC participants who remained healthy within the same timeframe (NC-NC). (Table 1, “longitudinal sample”). Critically, groups were comparable with respect to ApoE Status (see Table 1). All participants were members of a longitudinal study on preclinical cognitive markers of AD (Monsch et al., 2000), for which they fulfilled inclusion criteria (i.e., cognitively normal and native German or Swiss-German speakers) and the following stringent exclusion criteria to ensure optimal cognitive health: no sensory or motor deficit that hinders neuropsychological testing or everyday life, continuous light to intense pain, psychiatric disturbance, potent psychoactive medication (except tranquilizers), or general anesthesia within last three months; history of central nervous system disease, psychiatric disease requiring hospitalization, drug or substance abuse, cerebrovascular disease, generalized atherosclerosis, insulin-resistant diabetes, or loss of consciousness lasting more than 5 minutes.

Table 1. Characteristics of the Prediction and Longitudinal (Baseline Values) Samples.

Prediction study	NC (n = 31)	aMCI (n = 31)	AD (n = 27)	F (p)
Age (y)	74.806 ± 6.853	74.677 ± 8.276	77.667 ± 5.609	1.618 (.204)
Education (y)	12.548 ± 2.127	13.452 ± 3.075	12.370 ± 2.950	1.339 (.268)
Gender (m:f)	18:13	14:17	11:16	1.924 (.382) ^a
MMSE score	29.290 ± 0.902	28.484 ± 1.610	26.148 ± 2.051	30.732 (<.0001)
Longitudinal Study	NC-NC (n = 28)	NC-AD (n = 28)	T/ χ^2 (p-value)	
Age (y)	73.179 ± 5.618	73.393 ± 4.549	0.157 (.876)	
Education (y)	12.714 ± 2.651	12.571 ± 2.847	0.194 (.847)	
Gender (m:f)	15:13	15:13	n/a ^a	
ApoE Status (E2/E3: E3/E3: E3/E4: E4/E4)	3:15:10:0	2:13:12:1	1.525 (.677) ^a	
MMSE score	29.036 ± 0.999	28.714 ± 1.182	1.099 (.277)	

^a χ^2 -test

2.2.2. Procedure

Participants were assessed with a neuropsychological battery including the Mini-Mental State Examination score (MMSE; Folstein, Folstein & McHugh, 1975), VF and the German version of the CVLT (Delis et al., 1987). mPRC and ERC functioning was estimated at each visit using the formulae derived from Study 1. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB) word list (Morris et al., 1989) was administered in lieu of the CVLT at 89/295 examinations, in which cases validated CERAD-NAB-to-CVLT transformation formulae were first applied to the CERAD-NAB delayed recall score (Beck et al., 2012; Berres et al., 2000) before applying the Study 1 formulae.

2.2.3. Statistical Analyses

Linear mixed-effects models fit by REML (restricted maximum likelihood) modelled the course of estimated mPRC and ERC functioning as well as MMSE scores for comparison purposes of the NC-NC and NC-AD groups (Baayen et al., 2008). First, common potential changepoints in the course of estimated mPRC and ERC functioning were determined by maximizing the model likelihood on a grid of potential changepoints every .25 years from earliest testing up until diagnosis. The 'changepoint' was defined as a difference in slope of the line fitting behavioral measures prior to and following the modelled changepoints; when a changepoint x was identified (i.e., a difference in slopes prior to and following timepoint x), the significance of the difference in slopes was tested in subsequent models. Three different models were then fitted for each behavioral measure, all of which modelled group (NC-NC vs. NC-AD) as fixed effects and (1) a common NC-NC and NC-AD slope before the changepoint and different slopes after the changepoint, (2) a single slope for NC-NC (no changepoint) and different slopes before and after the NC-AD changepoint, and (3) a common NC-NC and NC-AD slope prior to the changepoint and a different NC-AD slope after the changepoint.

3. Results

3.1. Prediction study: Estimating mPRC and ERC functioning

The linear regression model predicting mean mPRC thickness with age, VF and CVLT reached significance ($F(3, 83) = 7.881, p = .0001; R^2 = .222$). Both VF and CVLT significantly predicted mean mPRC thickness ($t = 2.014, p = .047$ and $t = 2.040, p = .045$, respectively), while age did not ($t = -.774, p = .441$), resulting in the following formula: [estimated mPRC thickness] = $1.126829 + [(-2.374 * \text{age}) + (8.476 * \text{VF}) + (10.782 * \text{CVLT})]/1.000$.

The linear regression model predicting mean ERC thickness with age, VF and CVLT was likewise significant ($F(3, 83) = 7.106, p < .001; R^2 = .204$). However, CVLT was the only significant predictor ($t = 2.376, p = .020$; VF: $t = 1.691, p = 0.095$; age: $t = .023, p = .981$). The final model is: [estimated ERC thickness] = $1.293357 + [(0.069 * \text{age}) + (6.851 * \text{VF}) + (12.092 * \text{CVLT})]/1.000$.

3.2. Longitudinal study: Preclinical course of estimated mPRC and ERC functioning

The longitudinal courses of estimated mPRC and ERC functioning, as well as MMSE scores, of the NC-NC and NC-AD groups are shown in Figure 1, panels (a) and (b).

Linear mixed effects models testing for changes in the slopes of estimated mPRC and ERC functioning (i.e. changepoints) in the NC-NC and NC-AD revealed no change of slopes for the NC-NC group (mPRC: estimate (SE) = 0.000 (0.003), $t = 0.084, p = 0.933$; ERC: estimate (SE) = -0.000 (0.003), $t = -0.194, p = 0.846$), but change of slopes for the NC-AD group (mPRC: estimate (SE) = -0.023 (0.003), $t = -7.895, p < 0.0001$; ERC: estimate (SE) = -0.022 (0.003), $t = -8.223, p < 0.0001$) corresponding to 4.25 years preceding diagnosis (see figure, black asterisks). The second set of models demonstrated that NC-NC and NC-AD groups had comparable slopes of estimated mPRC and ERC functioning prior to the changepoints (mPRC: estimate (SE) = -0.002 (0.002), $t = 0.829, p = 0.408$; ERC: estimate (SE) = 0.001 (0.002), $t = 0.694, p = 0.489$). We therefore describe the third set of models in detail below, i.e. those which modelled common NC-NC and NC-AD slopes prior to the changepoint and different NC-AD slopes after the changepoint.

Critically, estimated mPRC and ERC functioning differed significantly between NC-NC and NC-AD individuals at the earliest timepoint, twelve years preceding diagnoses (mPRC intercepts: estimate (*SE*) = 0.041 (0.016), $t = 2.626$, $p = .01$; ERC intercepts: estimate (*SE*) = 0.042 (0.013), $t = 3.129$, $p < .01$) (see Figure, red asterisks). The courses of estimated mPRC and ERC functioning of the NC-NC and NC-AD groups differed significantly following the respective changepoints, 4.25 years preceding diagnosis (change of slope in NC-AD group, mPRC: estimate (*SE*) = -0.023 (0.002), $t = -9.628$, $p < .0001$; ERC: estimate (*SE*) = -0.022 (0.002), $t = -9.836$, $p < .0001$).

Linear mixed models of longitudinal MMSE performance demonstrated that the NC-NC group did not display a change in performance (estimate (*SE*) = -0.183 (1.051), $t = -0.174$, $p = 0.862$), while the NC-AD group did (estimate (*SE*) = -6.647 (1.136), $t = -5.851$, $p < .0001$). However, the change in NC-AD MMSE performance occurred at the timepoint of the AD diagnosis. The slopes of the NC-NC and NC-AD MMSE performance prior to diagnoses were comparable (estimate (*SE*) = 0.019 (0.043), $t = 0.443$, $p = 0.658$), as were their intercepts (estimate (*SE*) = 0.333 (0.274), $t = 1.214$, $p = 0.230$). Thus, NC-NC and NC-AD groups displayed identical courses of MMSE functioning during the 12 years prior to and up until the AD diagnosis (see Figure, right panel).

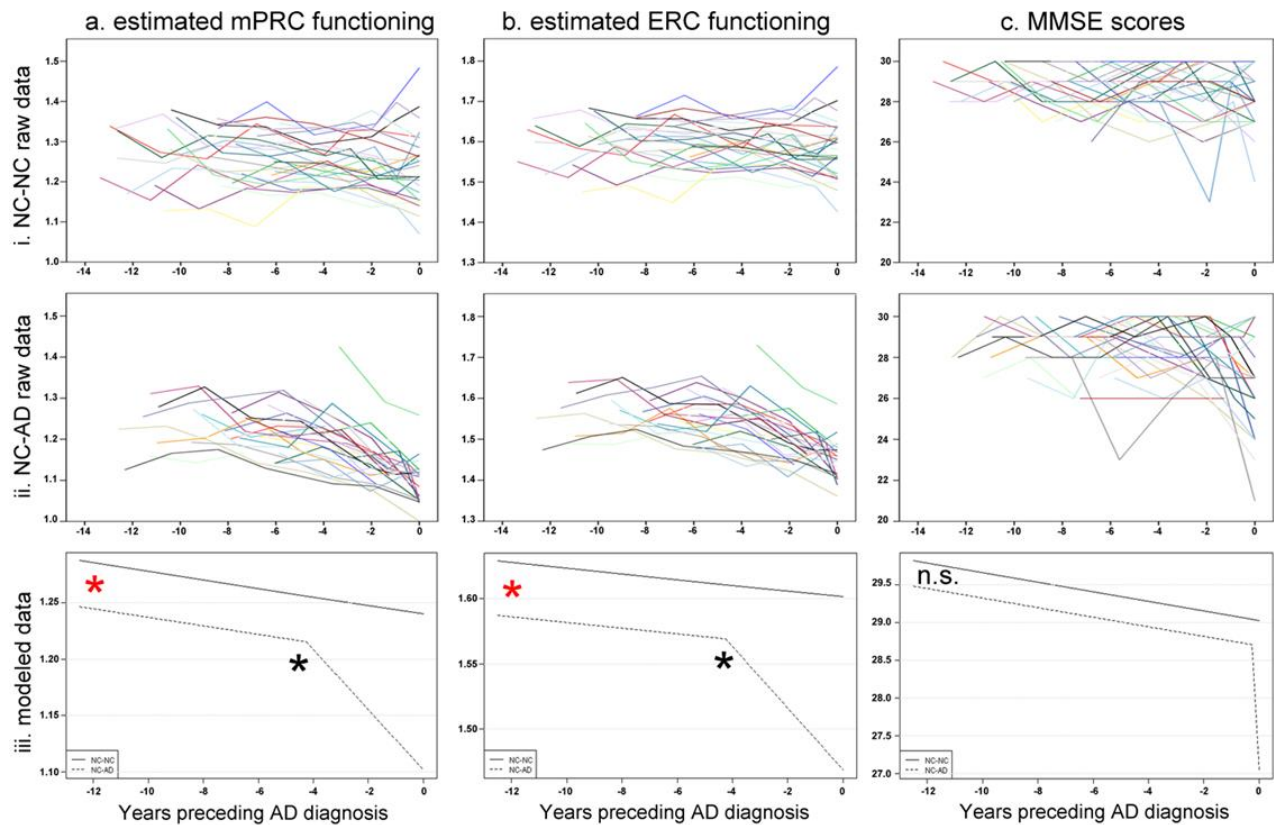


Figure 1. Longitudinal course of (a) estimated mPRC and (b) ERC and (c) MMSE functioning for (i) raw NC-NC (top panel) and (ii) raw NC-AD (middle panel) data and (iii) linear mixed-effects modelled data (bottom panel). Red asterisks reflect significant group differences and black asterisks significant 'changepoints' in the courses of estimated functioning prior to the diagnosis of Alzheimer dementia.

Discussion

Common clinical neuropsychological tests significantly predicted the mean cortical thicknesses of the mPRC and ERC: both semantic and episodic memory measures were significant predictors of mPRC thickness, while only episodic memory significantly predicted ERC thickness. This approach, and these formulae, may be applied in clinical settings to more specifically assess the integrity of these circumscribed aMTL regions.

These formulae were used here to estimate longitudinal mPRC and ERC functioning in two independent groups of originally optimally healthy older individuals: those that went on to develop AD (NC-AD) and pairwise matched individuals who remained cognitively healthy (NC-NC). We note that

stringent inclusion and exclusion criteria ensured that all participants were optimally healthy at baseline. Both the estimated mPRC and ERC functioning of the NC-AD group was significantly inferior to that of the pairwise-matched NC-NC group at the earliest available testing, 12 years preceding diagnosis, and further declined circa 4 years preceding diagnosis, corresponding roughly to the timepoint when MCI is typically diagnosed (Gauthier et al., 2006; Shinagawa, et al., 2006). In contrast, the widely-used MMSE, a measure of global cognitive functioning, did not distinguish the NC-NC and NC-AD groups until immediately prior to the AD diagnosis. These findings are consistent with the earliest cortical deposition of AD neurofibrillary pathology in mPRC and ERC (Braak and Braak, 1991; Taylor and Probst, 2008) and suggest that not only episodic, but also semantic memory, may be early and specific cognitive markers of future AD.

The majority of large-scale longitudinal studies of cognitive functioning in preclinical AD report that episodic memory is the first function to decline, up to ten years preceding the diagnosis of AD, while semantic memory becomes impaired many years later (see Schmid et al., 2012 Supplementary Table 1). However, Amieva et al. (2008) reported a notable exception to this rule: in the PAQUID study, semantic memory as measured by semantic fluency was significantly impaired at the earliest testing twelve years preceding the diagnosis of AD in their group of 350 NC-AD patients. Episodic memory became impaired three years later, i.e. nine years preceding the diagnosis of AD. Similar findings were reported by Wilson et al. (2011), who showed that an average of 3 semantic memory tests (i.e. verbal fluency, Boston Naming Test and a measure of reading recognition) was affected earlier than episodic memory performance (76 vs. 63 months, respectively) in a group of 462 NC-AD patients. Since the mPRC presumably codes for semantic object memories (Hirni et al., 2013; Kivisaari et al., 2012, 2013), the findings of Amieva et al. (2008) and Wilson et al. (2011) are in line the pattern of cortical NFT pathology in AD, which affects the mPRC before the ERC in the preclinical course of AD (Braak and Braak, 1991).

A commonly cited biomarker model of preclinical AD (Jack and Holtzman, 2013) states that cognitive dysfunction occurs in the last preclinical stages of the disease, i.e. at diagnosis. Specifically,

NFT pathology occurs prior to cortical atrophy as measured by MRI, followed by clinical symptoms. Thus, at a given point in time, MR atrophy will be much more abnormal than cognitive functioning (cf. Jack and Holtzman, 2013, Figure 2A). However, longitudinal studies demonstrate that significant aMTL atrophy is apparent only circa 3.5 years prior to the AD diagnosis (Adaszewski et al., 2013; Nestor et al., 2004; Scott et al., 2003), i.e. after semantic and episodic memory impairments as shown here. Also NFT pathogenesis supports the initial affectation of function followed by structural atrophy, since the earliest stages of tau pathology are associated with neuronal dysfunction but not yet significant atrophy (Hanger et al., 2009). For example, experimentally induced abnormal tau hyperphosphorylation in rats resulted in significant learning and memory impairments just months later (Nie et al., 2013), i.e. before the tissue loss could occur (Hanger et al., 2009). Thus, NFT-induced functional mPRC impairments appear early in the preclinical course of AD, offering clinicians an inexpensive, early and specific additional AD biomarker. The challenge to future studies will be to develop more specific cognitive measures of mPRC functioning than current clinical neuropsychological tools by taking advantage of the wealth of primarily non-human primate research on these structures (see Murray et al., 2007 for a review).

Acknowledgements

This study was financed by an Ambizione Fellowship from the Swiss National Science Foundation (KIT), grants from the Alzheimer's Association of both Basels and the Foundation for Dementia Research Basel (KIT), grant Nr. 3200-049107 from the Swiss National Science Foundation, the Velux Foundation, and the Novartis Foundation. The funding sources had no involvement in study design, in the collection, analysis and interpretation of data. The Department of Radiology (coauthors: CS, SU, JR), University Hospitals Basel, Switzerland receives financial support from Bayer Healthcare, Bracco and Guerbet and has a research agreement with SIEMENS Medical Solutions. The submitted work is not related to these agreements.

4. References

- Adaszewski, S., Dukart, J., Kherif, F., Frackowiak, R., & Draganski, B. (2013). How early can we predict Alzheimer's disease using computational anatomy?. *Neurobiology of aging*, 34(12), 2815-2826. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.015>
- American Psychiatric Association, 1994. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Press, Washington, DC.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J.M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H., Dartigues, J.F., 2008. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann. Neurol.* 64, 492–498. doi:10.1002/ana.21509
- Baayen, R.H., Davidson, D.J., Bates, D.M., 2008. Mixed-effects modeling with crossed random effects for subjects and items. *Journal of Memory and Language* 59, 390–412.
- Beck, I.R., Gagneux-Zurbriggen, A., Berres, M., Taylor, K.I., Monsch, A.U., 2012. Comparison of Verbal Episodic Memory Measures: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease—Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB) versus California Verbal Learning Test (CVLT). *Arch Clin Neuropsychol.* 27, 510–519. doi: 10.1093/arclin/acs056
- Berres, M., Monsch, A.U., Bernasconi, F., Thalmann, B., Stäbelin, H.B., 2000. Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Std Health Technol Inform* 77. doi: 10.3233/978-1-60750-921-9-195
- Braak, H., Braak, E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82, 239–259. doi:10.1007/BF00308809
- Davies, R.R., Graham, K.S., Xuereb, J.H., Williams, G.B., Hodges, J.R., 2004. The human perirhinal cortex and semantic memory. *Eur. J. Neurosci.* 20, 2441–6. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03710.x
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Ober, B.A., 1987. *California Verbal Learning Test*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

- Didic, M., Barbeau, E.J., Felician, O., Tramon, E., Guedj, E., Poncet, M., Ceccaldi, M., 2011. Which Memory System is Impaired First in Alzheimer's Disease? *J. Alzheimers Dis.* 27, 11–22. doi:10.3233/JAD-2011-110557
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini Mental State" - a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research* 12, 189–98.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., et al. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet* 367, 1262-1270.
- Giannakopoulos, P., Herrmann, F. R., Bussiere, T., Bouras, C., Kövari, E., Perl, D. P., et al. (2003). Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology* 60 (9), 1495-1500. doi: 10.1212/01.WNL.0000063311.58879.01
- Hanger, D. P., Seereeram, A., & Noble, W. (2009). Mediators of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 9(11), 1647-1666. doi:10.1586/ern.09.104
- Hirni, D.I., Kivisaari, S.L., Monsch, A.U., Taylor, K.I., 2013. Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 51, 930–937. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.01.013
- ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems., 2011. World Health Organization, Geneva.
- Jack, C.R., Holtzman, D.M., 2013. Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron* 80, 1347–1358. doi:10.1016/j.neuron.2013.12.003
- Kivisaari, S.L., Monsch, A.U., Taylor, K.I. False positives to confusable objects predict medial temporal lobe atrophy. *Hippocampus* 2013;23(9):832-841. doi: 10.1002/hipo.22137
- Kivisaari, S.L., Probst, A., Taylor, K.I., 2013. The perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortices and hippocampus: An overview of functional anatomy and protocol for their segmentation in MR images, in: *fMRI: Basics and Clinical Application*. Springer, Berlin, pp. 239–67.

- Kivisaari, S.L., Tyler, L.K., Monsch, A.U., Taylor, K.I., 2012. Medial perirhinal cortex disambiguates confusable objects. *Brain* 135, 3757–3769. doi: 10.1093/brain/aws277
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W., Hannay, H.J., Fischer, J.S., 2004. *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M., 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34, 939–44. doi: 10.1212/WNL.34.7.939
- Monsch, A.U., Thalmann, B., Schneitter, M., Bernasconi, F., Aebi, C., Camachova-Davet, Z., Stähelin, H.B., 2000. The Basel Study on the Elderly's search for preclinical cognitive markers of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 21, 31.
- Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., et al., 1989. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39, 1159–1165. doi: 10.1212/WNL.41.4.479
- Moss, H.E., Rodd, J.M., Stamatakis, E.A., Bright, P., Tyler, L.K., 2005. Anteromedial temporal cortex supports fine-grained differentiation among objects. *Cereb. Cortex* 15, 616–627. doi:10.1093/cercor/bhh163
- Murray, E.A., Bussey, T.J., Saksida, L.M., 2007. Visual Perception and Memory: A new view of medial temporal lobe function in primates and rodents. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 99–122. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.113046
- Nestor, P. J., Scheltens, P., & Hodges, J. R. (2004). Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, S34–S41 (2004) doi:10.1038/nrn1433
- Nie, J., Duan, L., Yan, Z., Niu, Q., 2013. Tau Hyperphosphorylation is Associated with Spatial Learning and Memory After Exposure to Benzo[a]pyrene in SD Rats. *Neurotox Res* 24, 461–471. doi:10.1007/s12640-013-9387-2

- Schott, J. M., Fox, N. C., Frost, C., Scahill, R. I., Janssen, J. C., Chan, D., ... & Rossor, M. N. (2003). Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 53(2), 181-188. doi: 10.1002/ana.10424
- Shinagawa, S., Ikeda, M., Fukuhara, R., & Tanabe, H. (2006). Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21(2), 74-80. doi:10.1159/000090139
- Schmid, N.S., Taylor, K.I., Foldi, N.S., Berres, M., Monsch, A.U., 2012. Neuropsychological Signs of Alzheimer's Disease 8 Years Prior to Diagnosis. *J. Alzheimers Dis.* doi:10.3233/JAD-121234
- Taylor, K.I., Moss, H.E., Stamatakis, E.A., Tyler, L.K., 2006. Binding crossmodal object features in perirhinal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 8239–8244. doi:10.1073/pnas.0509704103
- Taylor, K.I., Probst, A., 2008. Anatomic localization of the transentorhinal region of the perirhinal cortex. *Neurobiol. Aging* 29, 1591–1596. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.024
- Taylor, K.I., Stamatakis, E.A., Tyler, L.K., 2009. Crossmodal integration of object features: Voxel-based correlations in brain-damaged patients. *Brain* 132, 671 –683. doi:10.1093/brain/awn361
- Tyler, L.K., Stamatakis, E.A., Bright, P., Acres, K., Abdallah, S., Rodd, J.M., Moss, H.E., 2004. Processing objects at different levels of specificity. *J Cogn Neurosci* 16, 351–362. doi:10.1162/089892904322926692
- Wilson, R.S., Leurgans, S.E., Boyle, P.A., Bennett, D.A., 2011. Cognitive decline in prodromal alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 68, 351–356. doi:10.1001/archneurol.2011.31
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., et al. 2004. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: Report of the international working group on mild cognitive impairment. *J. Intern. Med.* 256, 240–246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x

4. Generelle Diskussion

Eines der wichtigsten Ziele der AK Forschung liegt in der Entdeckung frühester kognitiver und biologischer Veränderungen, damit Therapien zu einem Zeitpunkt eingesetzt werden können, an dem die meisten mentalen Funktionen noch intakt sind und die neurofibrilläre Pathologie im Gehirn noch nicht so weit fortgeschritten ist. Dies lässt einen grösst möglichen Nutzen für die Patienten wie auch deren Angehörigen erwarten, wobei idealerweise auch die Kosten des Gesundheitssystems verringert werden können (Kraft et al., 2010; Wallesch & Förstl, 2012). Die Studie I ermittelte deshalb, welche Marker bei *frühen* MCI Patienten am prädiktivsten für eine AD sind und konnte zeigen, dass insbesondere der kognitive RPS für eine Konversion prädiktiv war, wobei die Vorhersagekraft in Kombination mit biologischen Marker noch zusätzlich erhöht werden konnte. Um die im Verlauf der AD frühesten betroffenen kognitiven Funktionen genauer zu erforschen, testeten wir in der Studie II das Modell der funktionalen Spezialisierung des Gedächtnisses, welches anhand klinisch-neuropsychologischen Daten bestätigt werden konnte. Die Befunde zeigten, dass, wenn der Effekt des jeweils anderen Gedächtnissystems kontrolliert wurde, der mPRK das semantische Objektgedächtnis und der ERK/HP das episodische Gedächtnis unterstützt. Die aus diesen Erkenntnissen resultierende Implikation, dass bei der frühen AD die vom PRK unterstützten kognitiven Funktionen (semantisches Objektgedächtnis) vor oder zumindest zeitgleich mit den vom ERK/HP unterstützten kognitiven Funktionen (episodisches Gedächtnis) vermindert sind, wurde schliesslich in der Studie III untersucht. Die Ergebnisse demonstrierten, dass kognitive Funktionen des PRK bereits 12 Jahre vor der klinischen AD Diagnose beeinträchtigt und diese somit ein weiterer wichtiger Marker für die frühe Erkennung der AD sind.

4.1. Prognose bei frühen MCI Patienten

Episodische Gedächtnisprobleme gelten zurzeit als klinische Initialsymptome der AD und gehen mit dem aMCI einher (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004). Zudem hat die Bedeutung von Biomarkern, wie pathologische Liquorwerte und Volumenminderungen, für die Diagnostik und

Dissertationsschrift – Daniela I. Hirni

Früherkennung der Krankheit in den letzten Jahren stark zugenommen, da sie den neurofibrillären pathologischen Prozess der AK reflektieren und dank technischen Fortschritten ermittelt werden können (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2007).

In der Studie I „Early-Stage Mild Cognitive Impairment: Cognitive, Imaging and Cerebrospinal Fluid Markers for Conversion and Cognitive Decline“ wurde dem Rechnung getragen und untersucht, welche kognitiven und biologischen Marker bei *frühen* MCI Patienten individuell und in Kombination eine spätere AD und einen kognitiven Abfall am genauesten vorhersagen. Es konnte gezeigt werden, dass der RPS, die Fornix Integrität, $A\beta_{1-42}$ und $A\beta_{1-42}/t$ -Tau jeweils einzeln eine spätere AD vorhersagen können. Wurden diese prädiktiven Marker in Kombination analysiert, erwies sich insbesondere der RPS als vorhersagekräftiger Marker einer AD, wobei die Vorhersagegenauigkeit durch CSF $A\beta_{1-42}$ noch zusätzlich erhöht werden konnte. Einen kognitiven Abfall konnte anhand des RPS und der Fornix Integrität sowohl individuell als auch in Kombination vorhergesagt werden. Diese Resultate weisen darauf hin, dass für eine möglichst genaue Vorhersage einer AD sowohl die durch die neuropsychologischen Tests erfassten kognitiven Veränderungen, wie auch biologische Marker wichtig sind.

Diese Schlussfolgerung ist bedeutsam für die klinische Praxis. Aufgrund des zunehmenden Einflusses biologischer Marker und der Tatsache, dass diese den neurofibrillären Prozess der Krankheit reflektieren, bevorzugen gewisse Autoren biologische Marker vor kognitiven Marker, um eine AD möglichst früh oder genau vorherzusagen. So legen z.B. Jack et al. (2013) in ihrem hypothetischen Modell zur Früherkennung der AK dar, dass erste Auffälligkeiten in CSF Biomarker ersichtlich, dann bildgebende Marker (Amyloid-Ablagerungen und Neurodegeneration im Gehirn) und erst zum Zeitpunkt der klinischen AD Diagnose kognitive Funktionen beeinträchtigt sind. Auch Vos et al. (2012) demonstrieren, dass ein gemischter kognitiver Wert (bestehend aus dem Lernen und freien verzögerten Abrufen einer Wortliste, dem Trail Making Test A und B, der verbalen Fluenz und der Kopie der Rey Figur) in Kombination mit biologischen Variablen wie $A\beta_{1-42}/t$ -Tau und dem HP Volumen eine AD nicht vorhersagen kann. Nun, Kognition ist nicht gleich Kognition. D.h. klinisch-

neuropsychologische Tests werden durch bestimmte Hirnstrukturen unterstützt und sind deshalb in Abhängigkeit der zugrundeliegenden neurofibrillären Pathologie der AK mehr oder weniger geeignet, um eine AD vorherzusagen (Braak & Braak, 1991, 1995). So sind beispielsweise Beeinträchtigungen im episodischen Gedächtnis schon relativ früh, aber Minderleistungen in den exekutiven Funktionen erst etwas später im Verlauf der AK betroffen, da der ERK/HP (episodische Gedächtnisprozesse) in frühen Stadien und frontale Areale (exekutive Funktionen) in einem späteren Stadium von der mit der AK assoziierten neurofibrillären Pathologie betroffen sind (Braak & Braak, 1991; Tierney, Yao, Kiss, & McDowell, 2005).

Der in der Studie I getestete RPS ist ein Wert, der im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchung ermittelt werden kann und der sich auf serielle Positionseffekte beim freien Abrufen einer zuvor gelernten Wortliste bezieht (Murdock Jr, 1962). Diese seriellen Positionseffekte zeigen auf, dass die ersten und letzten Wörter einer Wortliste am besten erinnert werden, d.h. es gibt sog. „primacy“ und „recency“ Effekte (Murdock Jr, 1962). Es wird angenommen, dass der primacy Effekt aufgrund Konsolidierungsprozessen und tieferer semantischer Elaboration entsteht, wobei die letzten Wörter einer Liste noch aktiv im Gedächtnis repräsentiert sind und somit eher vom Arbeitsgedächtnis abgerufen werden können (Atkinson & Shiffrin, 1968). Diese Annahme konnte durch eine fMRI Studie bestätigt werden (Talmi, Grady, Goshen-Gottstein, & Moscovitch, 2005). Es konnte gezeigt werden, dass das Wiedererinnern der ersten Wörter mit einer erhöhten Aktivierung in mesiotemporalen Arealen und das Erinnern der letzten Wörter mit einer erhöhten Aktivierung in frontalen und parietalen Arealen einhergeht (Talmi et al., 2005). Die Neuroanatomie der seriellen Positionseffekte wurde auch anhand VBM Analysen untersucht und es konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Leistung beim Abrufen der ersten Wörter, sowohl beim Lernen wie auch beim freien verzögerten Abruf, u.a. mit einem reduzierten Volumen der aMTL Strukturen PRK, ERK und HP einhergeht (Foldi, Kivisaari, Monsch, & Taylor, submitted). Da der RPS ein Mass der erinnerten ersten Wörter ist, impliziert ein tiefer Wert also defizitäre episodische und semantische Gedächtnisprozesse und reflektiert die frühe neurofibrilläre Pathologie der AK in mesiotemporalen Arealen, wie dem PRK, ERK

und HP (Braak & Braak, 1991). Die Befunde der Studie I zeigen also, dass sensitive kognitive Messungen für die Früherkennung der AD wichtig sind und diese Erkenntnis motiviert die Suche nach kognitiven Veränderungen, die bereits im präklinischen Stadium ersichtlich sind.

Interessanterweise war bei *frühen* MCI Patienten die Volumenminderung des ERK/HP nicht prädiktiv für eine Konversion zur AD. Dies stimmt mit der Beobachtung überein, dass bildgebende Verfahren im frühen Stadium der Demenz oftmals noch keine Auffälligkeiten zeigen (Adaszewski, Dukart, Kherif, Frackowiak, & Draganski, 2013; Nestor et al., 2004; Schott et al., 2003). Dies mag einerseits mit den aktuellen technischen Grenzen eines MRI Gerätes zusammenhängen (die räumliche Auflösung ist durch die Standardfeldstärke von 3 Tesla auf ca. 1 mm begrenzt), andererseits ist es aber durchaus möglich, dass in frühen Phasen der Krankheit die Volumenminderung des „ganzen“ ERK/HP noch zu gering ist, um eine frühe AD zu entdecken. Ferner ist es auch denkbar, dass die Messung des Volumens der grauen Substanz des Gehirns nicht die sensibelste Messung für die Vorhersage einer AD ist. So konnte Dickerson et al. (2009) zeigen, dass sowohl bei gesunden Alten wie auch bei AD Patienten das Volumen der aMTL Substrukturen (ERK, PRK, PHK) reduziert war (auch wenn das Volumen bei AD Patienten stärker verringert war als bei gesunden Alten), wobei die kortikale Dicke der aMTL Strukturen nur bei AD Patienten, nicht aber bei gesunden alten Personen verringert war. Die kortikale Dicke stellt also möglicherweise die sensiblere Erfassung der mit der Alzheimer Erkrankung verbundenen Neurodegeneration dar und es wäre interessant in einer zukünftigen Studie zu untersuchen, ob bei frühen MCI Patienten anstelle des Volumens die kortikale Dicke des ERK/HP für eine spätere AD prädiktiv ist.

Um die frühesten bildgebenden Anzeichen der Krankheit zu entdecken ist es wichtig, den Verlauf der neurofibrillären Pathologie der AK genau zu studieren. Im HP z.B. sind die Neurofibrillenbündel zuerst im Subiculum und in der CA1 Region ersichtlich, bevor sie schliesslich den gesamten HP befallen (Braak & Braak, 1991). D.h. in frühen Phasen der Krankheit, in denen die Pathologie noch nicht so weit fortgeschritten ist, ist das Volumen oder die kortikale Dicke einzelner Areale einer Hirnstruktur möglicherweise vor „ganzen“ Hirnregionen prädiktiv. Für diese Annahme

spricht auch, dass in der Studie I bei frühen MCI Patienten die weisse Substanz der Fornix Integrität prädiktiv für eine spätere AD war. Der Fornix ist ein grosses Assoziationsfaserbündel und stellt den grössten axonalen Output der HP Subregionen Subiculum und CA1 Region zu den Mammilarkörpern dar (Aggleton, Vann, & Saunders, 2005). Da angenommen wird, dass eine neuronale Degeneration der grauen Substanz auch mit einer axonalen Degeneration der assoziierten Faserbündel der weissen Substanz einhergeht (Lee et al., 2012; Villain et al., 2010), bildet die verminderte Integrität der weissen Substanz der Fornix möglicherweise die frühe neuronale Degeneration des Subiculus und der CA1 Region des HP ab und stellt somit in frühen Phasen der Krankheit die sensiblere Messung als der „ganze“ HP dar (Mielke et al., 2012; Ringman et al., 2007). Nebst der Untersuchung, ob anstelle des Volumens die kortikale Dicke des ganzen ERK/HP die sensiblere Messung für die Früherkennung der AD darstellt, wäre es also auch interessant zu testen, ob das Volumen oder die kortikale Dicke der einzelnen HP Substrukturen bei frühen MCI Patienten prädiktiv für eine Konversion zur AD ist.

In Bezug auf die Beurteilung pathologischer Biomarker gilt zu beachten, dass derzeit noch keine Normwerte vorhanden sind. So treten z.B. $A\beta_{1-42}$ Ablagerungen, wie auch Volumenminderungen im Verlauf des Alterns bei allen Menschen auf (Dickerson et al., 2009; Wallesch & Förstl, 2012) und es ist bis anhin eine Ermessensfrage, ob diese pathologisch oder altersentsprechend normal sind. Die grosse Variabilität der CSF Messungen zwischen den Labors macht deren Interpretation und die Einführung universeller cut-off Werte zudem schwierig (Mattsson et al., 2013; Rosen, Hansson, Blennow, & Zetterberg, 2013), ist aber ein wichtiges Ziel in der Zukunft. Die Tatsache, dass grosse Variabilitäten von MRI und CSF Messungen aufgrund unterschiedlicher Messgeräte, Messmethoden und Abläufen zwischen unterschiedlichen Labors zu erwarten sind (Mattsson et al., 2013; Rosen et al., 2013), macht zudem die Interpretation und Vergleichbarkeit bedeutsamer biologischer Prädiktoren unterschiedlicher Studien schwierig. Die Studie I ist limitiert durch die relativ geringe Stichprobengrösse (N=36), weshalb die Befunde anhand einer grösseren Stichprobe mit frühen MCI Patienten (MMSE \geq 27) innerhalb desselben Labors repliziert werden sollten. Ferner ist die Stichprobe der Studie I durch strenge Ausschlusskriterien geprägt. Dadurch ist es möglich, dass aufgrund des

Selektionsbias die Generalisierbarkeit der wissenschaftlichen Ergebnisse in die klinische Praxis vermindert ist.

4.2. Struktur und Funktion des episodischen und semantischen Gedächtnisses

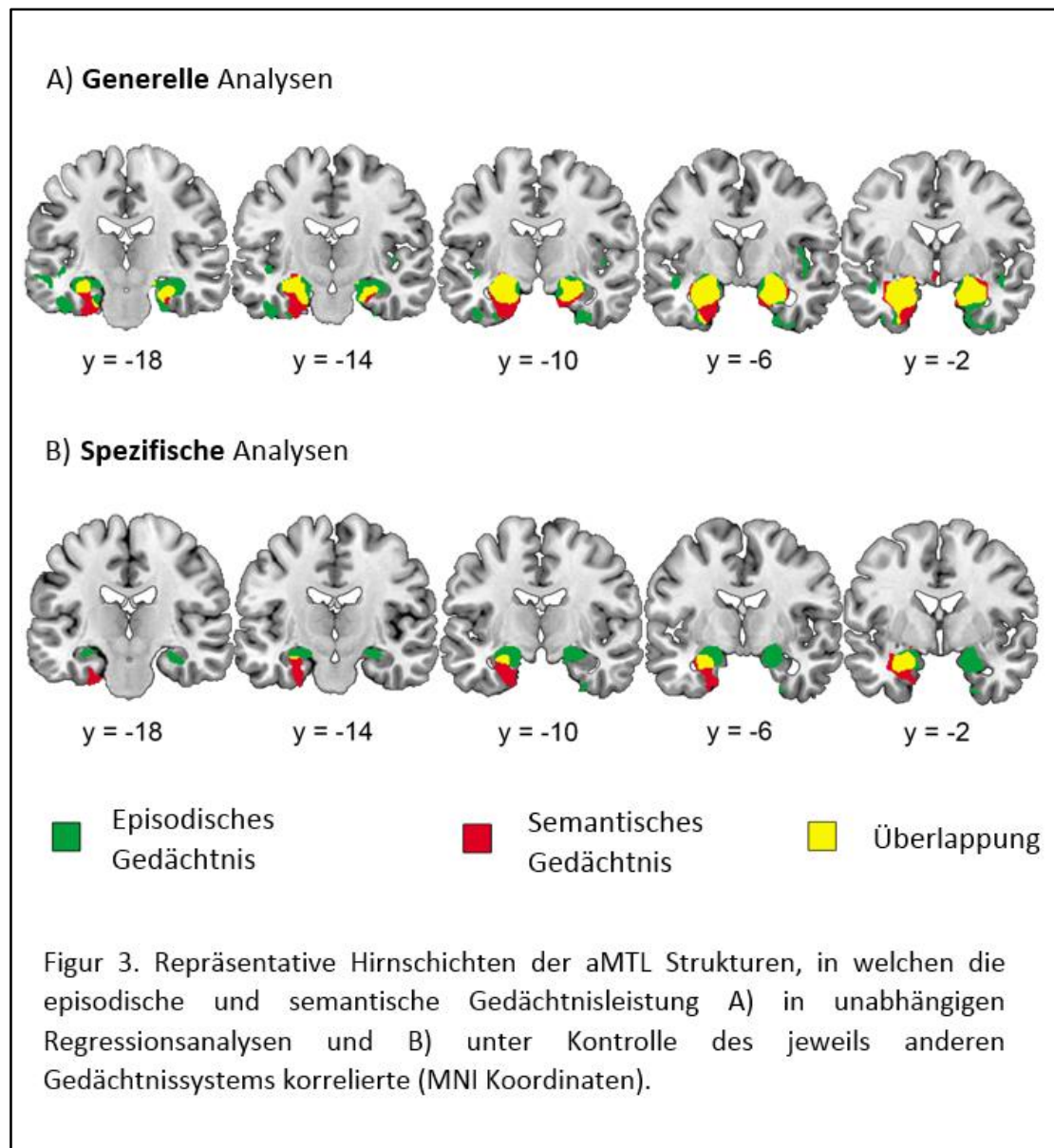
4.2.1. Funktionale Spezialisierung

In der neurokognitiven Wissenschaft werden zurzeit zwei Ansichten bzgl. der kognitiven Funktionen der aMTL Strukturen (u.a. PRK, ERK, HP) vertreten. Die klassische und einflussreiche Ansicht, dass unterschiedliche anatomische Substrukturen des aMTL zusammenspielen und dadurch alle Formen des deklarativen Gedächtnisses unterstützt werden (Squire et al., 2004; Squire & Zola-Morgan, 1991) und die Ansicht, dass unterschiedliche Substrukturen des aMTL jeweils unterschiedliche Gedächtnissysteme unterstützen (funktionale Spezialisierung des Gedächtnisses) (Lavenex & Amaral, 2000; Mishkin et al., 1997; Murray et al., 2007). Die funktionale Spezialisierung des Gedächtnisses basiert hauptsächlich auf dem aus der Tierforschung gewonnenen Wissen über die Konnektivität im Gehirn und impliziert, dass der PRK wichtig für das semantische Objektgedächtnis und der ERK/HP wichtig für das episodische Gedächtnis ist (Lavenex & Amaral, 2000; Suzuki, 1996). Wie bereits erwähnt, sind die mit kognitiven Dysfunktionen assoziierten Neurofibrillenbündel zuerst im mPRK ersichtlich, bevor sie sich weiter in den ERK, HP und weitere Assoziationsareale ausbreiten (Braak & Braak, 1991; Taylor & Probst, 2008). Da es nach dem klassischen Gedächtnismodell keine Rolle spielt, welche Regionen im aMTL zuerst von der neurofibrillären Pathologie betroffen sind (da alle episodische Gedächtnisprozesse unterstützen), stimmt dieses Modell gut mit der heutigen Auffassung überein, dass episodische Gedächtnisprobleme die ersten kognitiven Anzeichen der Krankheit sind. Das Modell der funktionalen Spezialisierung hingegen impliziert, dass bei der frühen AK das semantische Objektgedächtnis vor dem episodischen Gedächtnis beeinträchtigt ist und hat somit grosse Bedeutung für die Früherkennung der AK.

Das Ziel der Studie II „Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory Performance in Alzheimer’s disease“ war deshalb, die funktionale Spezialisierung des Gedächtnisses anhand klinisch-neuropsychologischer Gedächtnistests zu bestätigen, um die AD in ihrer frühesten Phase zu erkennen. Klinisch-neuropsychologische Tests des episodischen und semantischen Gedächtnisses sind nicht strikte voneinander zu trennen, da sie z.T. dieselben kognitiven Prozesse erfassen (Greenberg, Keane, Ryan, & Verfaellie, 2009; Greenberg & Verfaellie, 2010). Episodische und semantische Tests erfassen z.B. beide verbale und Aufmerksamkeitsprozesse wie auch das jeweils andere Gedächtnissystem (d.h. das episodische Gedächtnis kann durch semantische Gedächtnisprozesse unterstützt werden und *vice versa* das semantische Gedächtnis durch episodische Gedächtnisprozesse). Diese sog. Interdependenz klinischer Tests (Greenberg et al., 2009; Greenberg & Verfaellie, 2010) hat die durchgeführten statistischen Analysen massgeblich beeinflusst. Denn, wenn episodische Gedächtnistests durch semantische Gedächtnisprozesse unterstützt werden und umgekehrt auch die semantische Testleistung durch episodische Gedächtnisprozesse unterstützt werden kann, muss angenommen werden, dass diese zwei Gedächtnissysteme teilweise auch von denselben Hirnstrukturen abhängen (Greenberg et al., 2009; Greenberg & Verfaellie, 2010). Wenn man also daran interessiert ist, welche Hirnstrukturen nur für das eine aber nicht für das andere Gedächtnissystem relevant sind, ist es wichtig, den Effekt des jeweils anderen Gedächtnissystems zu kontrollieren. In der Studie II wurden deshalb zwei Arten von Regressionsanalysen durchgeführt. Sog. „generelle“ Regressionsanalysen, bei denen der Effekt des jeweils anderen Gedächtnissystems nicht mitberücksichtigt wurde und die episodische wie auch die semantische Gedächtnisleistung jeweils unabhängig vom anderen Gedächtnissystem, d.h. in individuellen Regressionsanalysen, mit dem Volumen der grauen Substanz des ERK/HP und mPRK und mit der weissen Substanz des Gehirns korreliert wurde. Andererseits wurden sog. „spezifische“ Regressionsanalysen durchgeführt, die den Effekt des jeweils anderen Gedächtnissystems kontrollierten, wobei die episodische Gedächtnisleistung *unter Kontrolle* der semantischen Gedächtnisleistung mit dem Volumen der grauen Substanz des ERK/HP und des mPRK und mit der weissen Substanz des Gehirns korreliert wurde und

vice versa die semantische Gedächtnisleistung *unter Kontrolle* der episodischen Gedächtnisleistung. Diese spezifischen Analysen geben also Aufschluss darüber, ob der ERK/HP und der mPRK *spezifisch* für das episodische und semantische Gedächtnis relevant sind, d.h. die gemeinsame Varianz der beiden Gedächtnissysteme (jene Abweichung vom Mittelwert, die sowohl durch episodische wie auch durch semantische Gedächtnisprozesse erklärt werden kann) wird kontrolliert und übrig bleibt nur, was nur durch episodische bzw. semantische Gedächtnisprozesse erklärt werden kann.

Die Resultate der spezifischen Regressionsanalysen zeigten, dass die episodische Gedächtnisleistung mit dem Volumen der grauen Substanz des bilateralen ERK/HP, aber nicht mit dem Volumen der grauen Substanz des bilateralen mPRK korrelierte. Die semantische Gedächtnisleistung korrelierte mit dem Volumen der grauen Substanz des mPRK wie auch mit dem Volumen des ERK/HP der linken Hemisphäre. Diese Befunde sind übereinstimmend mit den Resultaten einer zusätzlich durchgeführten VBM Analyse, die in der Studie II aber nicht berichtet wurde (vgl. Figur 3B). Ferner korrelierte die episodische Gedächtnisleistung mit der weissen Substanz des ERK/HP und eine reduzierte semantische Gedächtnisleistung mit einer verminderten Integrität der weissen Substanz des ILF, einem Faserbündel, welches sich vom Okzipitallappen bis zum aMTL erstreckt und den Hauptinput des PRK darstellt (Catani et al., 2003; Catani & Thiebaut de Schotten, 2008; Mishkin et al., 1983). Somit konnten die Hypothesen der Studie II und eine funktionale Spezialisierung des Gedächtnisses anhand klinisch-neuropsychologischer Tests bestätigt werden. Diese Befunde implizieren, dass bei der ganz frühen AK das semantische Objektgedächtnis vor dem episodischen Gedächtnis beeinträchtigt ist.



Ein kritischer Einwand mag darin bestehen, dass die funktionale Spezialisierung des aMTL, bzw. des Gedächtnisses, nicht so strikte bestätigt werden konnte wie es das Modell ursprünglich vorhersagt (PRK: semantisches Objektgedächtnis; ERK/HP: episodisches Gedächtnis), da die semantische Gedächtnisleistung auch mit dem ERK/HP korrelierte. Nun, Konnektivitätsstudien bei Nagern und nicht-menschlichen Primaten weisen darauf hin, dass der PRK wie auch der PHK die jeweils enthaltene und integrierte Information in topographisch unterschiedliche Areale des ERK weiterleiten (Suzuki & Amaral, 1994a, 1994b). So erhält der anterolaterale Teil des ERK v.a. die Objektinformation vom PRK und der posteromediale Teil des ERK v.a. die räumliche Information des PHK (Canto, Wouterlood, &

Witter, 2008; Kravitz et al., 2011; Suzuki & Amaral, 1994a, 1994b). Diese Konnektivität impliziert also, dass eine bestimmte Segregation der Objekt-Raum Information im ERK bestehen bleibt und somit auch der anterolaterale ERK bei der Objektverarbeitung beteiligt sein könnte. Die Rolle des anterolateralen ERK für die semantische Objektverarbeitung wurde bis anhin noch nicht geklärt. Hingegen konnte anhand von Tierstudien gezeigt werden, dass selektive Läsionen des ganzen ERK mit Objektverarbeitungsdefiziten einhergehen (Leonard, Amaral, Squire, & Zola-Morgan, 1995; Meunier, Bachevalier, Mishkin, & Murray, 1993) und eine fMRI Studie mit gesunden Probanden weist darauf hin, dass der ERK nur beim Wiederholen einzelner Wörter (Objektinformation), nicht aber beim Vergleichen von Wörtern (relationaler, bzw. assoziativer Prozess) involviert ist (Davachi & Wagner, 2002). Zukünftige Forschungsarbeiten könnten anhand spezifischeren experimentellen Aufgaben die Beteiligung semantischer Objektverarbeitungsprozesse des menschlichen ERK untersuchen und anhand Traktographieanalysen ermitteln, ob der menschliche PRK in anterolaterale und der PHK in posteromediale Areale des ERK projiziert und somit eine Objekt-Raum Segregation des ERK auch beim Menschen vorhanden ist und dementsprechend insbesondere der anterolaterale ERK die Objektverarbeitung unterstützt.

Faserbündel im Gehirn verbinden verschiedene Hirnareale miteinander und bestehen aus vielen Axonen, die alle in dieselbe Richtung verlaufen. Wird der Informationsfluss zwischen den Hirnarealen gestört, d.h. besteht eine Dysfunktion der Faserbündel, ist anzunehmen, dass kognitive Beeinträchtigungen entstehen (Catani & ffytche, 2005). Das Wissen über die genaue Anatomie der Faserbündel, die mit dem PRK, PHK, und ERK/HP verbundenen sind, wie auch ihre funktionelle (neuropsychologische) Relevanz, ist beim Menschen aber noch weitgehend unbekannt. Dies mag einerseits daher rühren, dass die bisherige Technologie, die Faserbündel anatomisch aufzeichnen konnte, beim Menschen nur postmortem oder invasiv angewandt werden konnte (Catani & ffytche, 2005) und andererseits der Fokus eher auf die grossen Faserbündel im Gehirn gelegt wurde (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008). Traktographieanalysen anhand von DTI Bilder erlauben uns nun, die Anatomie der menschlichen Faserbündel nicht-invasiv abzuschätzen (Mori, 2007). Die sehr

zeitintensiven Traktographieanalysen basieren auf dem Wissen, dass Wasser entlang eines Axons mit intakter Myelinhülle schneller in der Faser-Längsrichtung als senkrecht dazu diffundiert (Mori, 2007; Weishaupt, Köchlin, & Marincek, 2014). Daher entspricht jene Richtung mit der schnellsten Diffusion der Orientierung des Axons. Mit Hilfe bestimmter Software (z.B. FSL) kann für jeden Voxel des Gehirns die Orientierung der zugrundeliegenden Faserbündel bestimmt werden und durch das „zusammenbinden“ der ermittelten Richtung innerhalb eines Voxels die Faserbündel rekonstruiert werden (Mori, 2007). Interessant ist also nicht nur die Frage, ob im ERK eine Objekt-Raum Segregation besteht, sondern auch generell zu ermitteln, welche Projektionen von und zu den unterschiedlichen Substrukturen des aMTL ausgehen und dadurch das Wissen über die Konnektivität im Gehirn auch auf kleinere Hirnregionen auszubreiten. Zudem wäre es interessant zu untersuchen, welche kognitiven Funktionen die Faserbündel des PRK, PHK, ERK und HP unterstützen und zu prüfen, ob auch diese eine funktionale Spezialisierung aufweisen. Aufgrund des Modells der funktionalen Spezialisierung des Gedächtnisses wäre anzunehmen, dass klinisch-neuropsychologische Tests des episodischen Gedächtnisses mit dem Volumen der ERK/HP Faserbündel, semantische Gedächtnistests mit dem Volumen der PRK Faserbündel und räumliche Gedächtnistests mit dem Volumen der PHK Faserbündel korrelieren. Um einen weiteren Marker zur diagnostischen Sicherheit zu erlangen, wäre ferner zu untersuchen, ob bei der ganz frühen AK die mit dem semantischen Gedächtnis assoziierten Faserbündel des PRK früher als die mit dem episodischen Gedächtnis assoziierten Faserbündel des ERK/HP beeinträchtigt sind.

Die Identifikation unterschiedlicher aMTL Substrukturen erweist sich als eine grosse Herausforderung, da die anatomischen Grenzen der Substrukturen [Gyri (Uncus, parahippocampaler und fusiformer Gyrus) und Sulci (hippocampale Fissur und collateraler Sulcus)] grosse inter-individuelle Unterschiede aufweisen (Kivisaari, Probst, & Taylor, 2013). So kann z.B. der collaterale Sulcus, der wichtig für die anatomische Lokalisation des PRK und ERK ist, je nach Person lang, kurz, gabelförmig oder gar zwischendurch unterbrochen sein (Kivisaari et al., 2013). Daher ist es für die korrekte Interpretation kognitiver Funktionen der aMTL Substrukturen wichtig, dass die individuelle Anatomie

jeder einzelnen Person berücksichtigt wird. Dies gelingt am besten, wenn die interessierenden Hirnregionen in jedem Gehirn einzeln bestimmt und das daraus ermittelte Volumen der grauen Substanz für die ROI Regressionsanalysen gebraucht wird. Aufgrund der grossen Stichprobengrösse in der Studie II (N=172) haben wir uns aber für sog. *a priori* ROI Regressionsanalysen entschieden, bei denen die ROIs (ERK/HP und mPRK) auf einem studienspezifischen Gruppenhirn bestimmt und für die Analysen gebraucht wurden. Dabei sind wir folgendermassen vorgegangen: Zuerst haben wir anhand der DARTEL Vorgehensweise (Ashburner, 2007), in SPM 8 (Wellcome Institute of Cognitive Neurology, London, UK), implementiert in Matlab (Mathworks, Natick, MA), ein studienspezifisches Gruppentemplate anhand der grauen Substanz der 172 Hirne gebildet. D.h. aus der grauen Substanz aller 172 Hirne wurde sozusagen ein „Gruppenhirn“ gebildet, welches zudem in einen standardisierten Raum gebracht wurde (MNI Raum). Anschliessend wurde die graue Substanz von jedem einzelnen Gehirn an diesem standardisierten Gruppenhirn normalisiert, wodurch eine möglichst gute Korrespondenz zwischen den einzelnen Hirnen gewährleistet wird. Die ROIs ERK/HP und mPRK wurden schliesslich anhand der anatomischen Grenzen von Kivisaari et al. (2013) auf dem standardisierten studienspezifischen Gruppenhirn eingezeichnet und bei der normalisierten grauen Substanz der einzelnen Hirne angewendet, wobei schliesslich das Volumen der grauen Substanz ermittelt wurde. Im Einzelfall ist es möglich, dass diese Vorgehensweise die anatomische Variabilität nicht genügend berücksichtigt und somit die auf dem studienspezifischen Gruppenhirn eingezeichneten ROIs nicht der genauen Lokalisation des ERK/HP und mPRK eines individuellen Gehirns entsprechen. Es ist deshalb denkbar, dass mit individuell gezeichneten ROIs ein genaueres Resultat erfolgt wäre. Wenn immer möglich, sollte also in der klinisch-neuropsychologischen und neurowissenschaftlichen Forschung ein individueller ROI Ansatz gewählt werden.

4.2.2. Einheitliches Gedächtnissystem

Ein einheitliches Gedächtnissystem im Sinne des „klassischen“ Gedächtnissmodells (Squire et al., 2004; Squire & Zola-Morgan, 1991) konnte anhand statistischer Analysen gezeigt werden, die den

Effekt des jeweils anderen Gedächtnissystems nicht berücksichtigten (vgl. Figur 3A). Die Resultate der generellen Analysen zeigten, dass sowohl die episodische wie auch die semantische Gedächtnisleistung mit dem Volumen der grauen Substanz des bilateralen ERK/HP und mPRK korrelierten. Ohne Berücksichtigung des Einflusses des jeweils anderen Gedächtnissystems unterstützen also alle drei aMTL Strukturen alle Formen des deklarativen Gedächtnisses, d.h. sowohl das episodische wie auch das semantische Gedächtnis. Im Alltag oder in der klinischen Praxis, wo der Effekt des jeweils anderen Gedächtnisses nicht kontrolliert werden kann, ist es also möglich, dass sich eine Schädigung einer bestimmten Subregion des aMTL sowohl auf das episodische wie auch auf das semantische Gedächtnis auswirkt. Konkret bedeutet dies, dass bspw. Patienten mit einer Läsion im HP nicht nur Defizite im episodischen, sondern auch Defizite im semantischen Gedächtnis aufweisen (Manns et al., 2003), möglicherweise deshalb, weil die semantische Gedächtnisleistung nicht mehr von episodischen Gedächtnisprozessen unterstützt werden kann (Greenberg et al., 2009; Greenberg & Verfaellie, 2010). Um die Integrität des PRK und ERK/HP so genau als möglich abzuschätzen, ist es also für die klinische Praxis äusserst wichtig die semantische und episodische Gedächtnisleistung für den Effekt des jeweils andere Gedächtnissystems statistisch zu kontrollieren (vgl. Studie III) und neue Gedächtnistests zu entwickeln, die die PRK Funktionalität selektiver erfassen (vgl. Abschnitt Ausblick).

4.3. Die Neuroanatomie des semantischen Gedächtnisses

Die Frage nach der neuronalen Repräsentation des semantischen Gedächtnisses beschäftigt Neurowissenschaftler schon über ein Jahrhundert (Gainotti, 2011). Bereits 1985 hat Lichtheim das sog. „semantische Begriffsfeld“ eingeführt, welches konzeptionelle Repräsentationen beherbergt und das Wernicke mit dem Broca Areal verbindet (Lichtheim, 1885). Das von Damasio (1989, 1990) später formulierte theoretische Konzept der „higher-order convergence zone“ nimmt an, dass Eigenschaften von Objekten (z.B. Form, Bewegung, Handlung usw.) in den dafür relevanten Hirnarealen kodiert werden, wobei diese Objektinformationen in nachfolgenden Konvergierungszonen zusammengebunden und weiterverarbeitet werden. Dieser Ansicht nach existieren mehrere

Dissertationsschrift – Daniela I. Hirni

Konvergierungszonen, die unterschiedliche Assoziationen von Objekteigenschaften weiter verarbeiten (z.B. Form-Verwendung, Form-Name, Form-Bewegung) (Damasio, 1989, 1990). Somit geht diese Theorie davon aus, dass das semantische Gedächtnis aus einem weit verteilten neuronalen Netzwerk besteht und nicht einem bestimmten Ort im Gehirn zugeordnet werden kann. Die Annahme multipler Konvergierungszonen impliziert auch, dass bestimmte Hirnregionen für bestimmte semantische Kategorien spezifisch sind (z.B. die Konvergierungszone für Form-Verwendung v.a. für Werkzeuge und die Zone für Form-Bewegung v.a. für Tiere) und anhand Läsionsstudien und bildgebenden Verfahren konnte dies auch gezeigt werden (Gainotti, 2011). Nun, da wir fähig sind über verschiedene Konzepte hinweg zu generalisieren, nimmt die sog. „hub and spoke“ Theorie an, dass es nebst den modalitätsspezifischen Arealen („spokes“) noch einen amodalen semantischen Knotenpunkt („hub“) geben muss (Lambon Ralph & Patterson, 2008; Patterson et al., 2007). Die unterschiedlichen modalitätsspezifischen Areale sind demnach alle mit diesem semantischen Knotenpunkt verbunden und können dadurch auch miteinander kommunizieren, wobei semantische Repräsentationen in allen Modalitäten und für alle semantischen Kategorien entstehen (Lambon Ralph & Patterson, 2008; Patterson et al., 2007). Untersuchungen an SD Patienten, die semantische Beeinträchtigungen in allen input und output Modalitäten haben, legen nahe, dass der anteriore Temporallappen dieser semantische Knotenpunkt repräsentiert (Lambon Ralph & Patterson, 2008; Patterson et al., 2007), wobei insbesondere die neuronale Degeneration inferiorer lateraler Areale mit dem Ausmass der semantischen Gedächtnisdefizite korreliert (Levy et al., 2004; Mummery et al., 2000). Die Ergebnisse der durchgeführten Studien II und III weichen von der Ansicht, dass der amodale semantische Knotenpunkt in anterioren lateralen Arealen des Temporallappens lokalisiert ist, ab. Anhand ROI Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass die semantische Gedächtnisleistung sowohl mit dem Volumen (Studie II) wie auch mit der kortikalen Dicke (Studie III) des mPRK zusammenhängt. Zudem konnte in einer zusätzlich durchgeführten VBM Ganzhirnanalyse (in der Studie II nicht erwähnt) veranschaulicht werden, dass die semantische Gedächtnisleistung nicht signifikant mit anterioren lateralen temporalen Arealen, jedoch signifikant mit dem PRK im anterioren *medialen* Temporallappen

korrelierte (vgl. Figur 3 A/B). Die unterschiedlichen Befunde könnten aufgrund der unterschiedlichen Patientengruppen erklärt werden. Die Studie II und III wurde anhand aMCI und AD Patienten durchgeführt, die starke Beschädigungen der aMTL Regionen und nicht in anterioren lateralen temporalen Arealen aufweisen (Braak & Braak, 1991). Möglicherweise ist also bei dieser Stichprobe nicht genügend Pathologie/Atrophie vorhanden, als dass überhaupt ein Effekt in anterioren lateralen temporalen Arealen gefunden werden könnte. Zudem kann eine Beteiligung lateraler temporaler Areale bei semantischen Gedächtnisprozessen nicht *per se* ausgeschlossen werden. Es ist möglich, dass in der VBM Ganzhirnanalyse die semantische Gedächtnisleistung geringfügig mit lateralen temporalen Arealen korrelierte, diese Korrelation jedoch statistisch nicht signifikant wurde. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Resultate der Studie II und III darauf hinweisen, dass laterale temporale Areale für semantische Gedächtnisprozesse nicht zwingend notwendig und Beschädigungen des aMTL für Beeinträchtigungen im semantischen Gedächtnis hinreichend sind.

4.4. Auf der Suche nach den ersten Anzeichen der Alzheimer Demenz

Die Früherkennung der AK ist äusserst wichtig, um Medikamente zu einem Zeitpunkt einzusetzen, an dem sie den grössten Nutzen bringen. Momentan sind Medikamente, wie Cholinesterase-Hemmer und Memantin, die das Voranschreiten der Krankheit für kurze Zeit hinauszögern können, erst ab einer leicht-mittelschweren bzw. mittelschwer-schweren AD indiziert und kassenzulässig (Monsch et al., 2012; Wallesch & Förstl, 2012). Diese Medikamente stellen wirksame symptomatische Therapieansätze dar, d.h. sie verbessern die Fähigkeit von Alltagsaktivitäten, kognitiven Funktionen und den globalen Gesamteindruck auf den Arzt (Monsch et al., 2012; Wallesch & Förstl, 2012). Der zugrundeliegende pathologische Prozess der AK und die Konversion eines MCI zur AD werden damit aber nicht beeinflusst (Raschetti, Albanese, Vanacore, & Maggini, 2007; Wallesch & Förstl, 2012). Damit neue Medikamente entwickelt werden können, die direkt auf den pathophysiologischen Prozess der Krankheit wirken und damit den Krankheitsprozess verlangsamen oder gar stoppen, ist ein besseres Verständnis der Krankheit unabdingbar. Dies kann

durch die Früherkennung der AK erreicht werden, wodurch die AK selbst wie auch deren Verlauf besser verstanden werden kann. Zum anderen ist die frühe Erkennung der Krankheit wichtig, um dann die hoffentlich verfügbaren präventiven und krankheitsmodifizierenden Medikamente zu einem Zeitpunkt einzusetzen, an dem die neurofibrilläre Pathologie der AK so wenig wie möglich fortgeschritten ist und die meisten mentalen Funktionen noch intakt sind (Wallesch & Förstl, 2012). D.h. zukünftige AK Patienten sollten in den sog. „klinisch stummen“ Phasen I und II (am häufigsten in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren) erkannt und medikamentös behandelt werden, und nicht erst in den Stadien V und VI (am häufigsten ab 71 Jahren), wie es zurzeit der Fall ist (Braak, Feldengut, & Del Tredici, 2013).

Die ersten präklinischen Anzeichen der AD wurden in der Studie III „Impaired medial perirhinal and entorhinal cortex functioning twelve years preceding diagnosis of Alzheimer’s dementia“ ermittelt, indem die mPRK und ERK Funktionalität im longitudinalen Verlauf erforscht wurde. Das Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob und wann die vom mPRK und ERK unterstützten kognitiven Funktionen im Prodromalstadium der Krankheit beeinträchtigt sind. Um dies zu überprüfen haben wir Formeln entwickelt, welche die mPRK und ERK Integrität (d.h. kortikale Dicke) anhand gängiger episodischer und semantischer neuropsychologischer Gedächtnistests so selektiv als möglich (d.h. anhand *spezifischer* Regressionsanalysen) schätzten (sog. „prediction study“). In einem unabhängigen Datenset haben diese Formeln schliesslich den longitudinalen Verlauf der mPRK und ERK Funktionalität bei optimal Gesunden, die im Verlauf eine AD entwickelt haben (NC-AD) und „pairwise-matched“ stabilen Gesunden (NC-NC) anhand sog. „mixed models“ abgeschätzt (sog. „longitudinal study“). Die Resultate der „prediction study“ zeigten, dass sowohl Testwerte des semantischen wie auch des episodischen Gedächtnisses die kortikale Dicke des mPRK vorhersagten, wobei nur das episodische Gedächtnis die kortikale Dicke des ERK vorherzusagen vermochte. Im longitudinalen Verlauf zeigte sich, dass die geschätzte mPRK und ERK Funktionalität bei den NC-AD im Vergleich zu den NC-NC Probanden zum frühesten möglichen Datenzeitpunkt, d.h. 12 Jahre vor einer klinischen Diagnose, beeinträchtigt war. Vier Jahre vor der Diagnose konnte zudem ein weiterer Abfall der mPRK und ERK

Funktionalität verzeichnet werden, zu einem Zeitpunkt, der ungefähr der Diagnose eines MCI entspricht (Gauthier et al., 2006; Shinagawa, Ikeda, Fukuhara, & Tanabe, 2006). Diese Befunde sind vereinbar mit den frühesten neurofibrillären Ablagerungen der AK im mPRK und ERK (Braak & Braak, 1991) und zeigen, dass neben episodischen Gedächtnisproblemen auch semantische Gedächtnisdefizite früh im Verlauf der Krankheit betroffen sind und ein weiterer wichtiger Marker der AD Diagnostik darstellen.

Die Frage, ob das vom PRK unterstützte semantische Gedächtnis vor dem episodischen Gedächtnis beeinträchtigt ist, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Somit kann die in der Einführung beschriebene Annahme der Studie III, dass die kognitiven Funktionen des mPRK vor den kognitiven Funktionen des ERK/HP beeinträchtigt sind, zurzeit weder bejaht noch verneint werden. Sowohl die mPRK wie auch die ERK Funktionalität waren bei den NC-AD im Vergleich zu den NC-NC Probanden zum frühesten möglichen Datenzeitpunkt, d.h. 12 Jahre vor der Diagnose, beeinträchtigt. Um eine Antwort auf die Frage nach den frühesten kognitiven Veränderungen zu finden, wären also noch weiter zurückliegende Daten nötig.

Die Annahme, dass der mPRK und damit das semantische Objektgedächtnis vor episodischen Gedächtnisprozessen (ERK/HP) beeinträchtigt ist, gründet auf der Beobachtung, dass die ersten neurofibrillären Veränderungen im mPRK feststellbar sind (Braak & Braak, 1991). Diese ersten neurofibrillären Ablagerungen sind aber noch sehr gering, d.h. es sind nur wenige Projektionsneuronen in einer einzigen Zellschicht des mPRK betroffen (Stufe I). Im Stadium II nehmen die intraneuronalen Tau Ablagerungen in dieser Zellschicht zu und zudem wird eine Zellschicht des ERK minimal befallen. Im Verlauf der Zeit wird die Zellschicht des mPRK immer wie stärker befallen, im ERK sind nun auch Ablagerungen in einer zweiten Zellschicht beobachtbar und die Alzheimer spezifische Neuropathologie hat sich weiter in den HP ausgebreitet (Stadium III-IV). In der Endphase der Krankheit ist schliesslich die ganze Hirnrinde von den intraneuronalen Tau Ablagerungen betroffen (Stadium V-VI) (Braak & Braak, 1991, 1995; Braak et al., 2013). Die Diagnose einer AD erfolgt zurzeit oftmals leider erst in den Stadien V und VI, d.h. wenn das Gehirn schon stark beschädigt ist und beachtliche kognitive Defizite

bestehen (Braak et al., 2013). In der im Rahmen meiner Dissertation durchgeführten Studie III konnten wir zeigen, dass sowohl die ERK (episodisches Gedächtnis) wie auch die mPRK (semantisches Gedächtnis) Funktionalität 12 Jahre vor der Diagnose beeinträchtigt ist. Es ist anzunehmen, dass dieses Stadium ungefähr dem Stadium III der intraneuronalen Veränderungen entspricht (Braak et al., 2013). D.h. zu diesem Zeitpunkt sind sowohl der mPRK wie auch der ERK/HP bereits relativ stark von der neurofibrillären Pathologie befallen und dementsprechend sind kognitive Defizite sowohl im episodischen wie auch im semantischen Gedächtnis zu erwarten. Um zu untersuchen, ob das semantische Gedächtnis vor dem episodischen Gedächtnis beeinträchtigt ist, müsste man die Stadien I und II, wo hauptsächlich der mPRK von der neurofibrillären Pathologie befallen ist (Braak & Braak, 1995; Braak et al., 2013), erfassen, d.h. man bräuchte noch zusätzliche Untersuchungszeitpunkte, die noch weiter vom Diagnosezeitpunkt entfernt sind. Da im Anfangsstadium aber nur wenige Quadratmillimeter des mPRK von der neurofibrillären Pathologie betroffen sind (Braak & Braak, 1991, 1995; Braak et al., 2013), wäre es auch denkbar, dass diese neuronale Beschädigung nicht ausreicht, um kognitive Defizite zu verursachen und somit die semantischen Gedächtnisfunktionen zeitgleich mit episodischen Gedächtnisfunktionen erst in späteren Stadien, d.h. wenn die neurofibrilläre Pathologie stärker ausgeprägt ist (z.B. Stadium III), beeinträchtigt sind. Da kognitive Defizite aber nicht nur mit der Lokalisation der betroffenen neuropathologischen Veränderungen, sondern auch mit dem Ausmass der betroffenen Zell- und Neurotransmittersysteme korrelieren (Braak et al., 2013), wäre es auch möglich, dass episodische Gedächtnisprobleme schliesslich trotzdem vor semantischen Gedächtnisproblemen beeinträchtigt sind, da in späteren Stadien der ERK/HP stärker als der mPRK befallen ist (Braak et al., 2013).

Die Studie II zeigt, dass es äusserst wichtig ist, klinische Tests in Bezug auf den Einfluss anderer kognitiver Funktionen zu kontrollieren, damit diese Tests die zugrundeliegenden Hirnstrukturen so selektiv als möglich erfassen. Um die mPRK und ERK Integrität so selektiv als möglich abzuschätzen, wurde in der „prediction study“ der Studie III die kortikale Dicke deshalb sowohl anhand der episodischen als auch anhand der semantischen Gedächtnisleistung vorhergesagt (spezifische

Regressionsanalysen). Die daraus resultierenden Formelwerte könnten Kliniker also nutzen, um ein Mass der Intaktheit des mPRK und ERK zu erhalten und sie könnten zusätzlich für die AD Diagnostik herangezogen werden. Diese neu entwickelten Formeln zur optimalen Schätzung der mPRK und ERK Funktionalität können aber momentan in der klinischen Praxis leider noch nicht zu diagnostischen Zwecken herangezogen werden. Von den Formeln ist zum einen noch nicht bekannt, wie gut sie tatsächlich Kranke als Kranke (Sensitivität) und tatsächlich Gesunde als Gesunde (Spezifität) identifizieren können und zum anderen wurde bis anhin auch noch kein sog. „cut-off“ Wert ermittelt, der festlegt, ob ein resultierender Wert auf eine zukünftige AD hinweist oder nicht. Damit diese Formeln auch zur Früherkennung der AD in der klinischen Praxis eingesetzt werden können, könnte in einer zukünftigen Studie und in einem unabhängigen Datenset anhand binären logistischen Regressionsanalysen ermittelt werden, wie gut die Formeln NC-NC von NC-AD Probanden unterscheiden können und anhand sog. Receiver Operating Characteristic Kurven die Sensitivität und Spezifität der Formeln und der entsprechende cut-off Wert, welcher die NC-NC von den NC-AD Probanden am besten trennt, bestimmt werden. Zudem müsste die Validität dieser Formeln im longitudinalen Verlauf an einer grösseren Stichprobe überprüft werden.

Kliniker sollten sich immer bewusst sein, dass die frühe Diagnose für die Betroffenen selbst wie auch für deren Angehörigen eine enorme Belastung darstellt, zumal noch keine Therapie angeboten werden kann, die den Verlauf der Krankheit stoppt. Zudem kann sich das Wissen um ein erhöhtes AD Risiko negativ auf die subjektiv erlebte und objektiv erfasste Gedächtnisleistung auswirken (Lineweaver, Bondi, Galasko, & Salmon, 2013). So konnte in einer kürzlich durchgeführten Studie gezeigt werden, dass ältere kognitiv gesunde Personen, die wussten, dass sie ein erhöhtes Krankheitsrisiko haben (ApoE4 positiv), ihre subjektive Gedächtnisleistung schlechter beurteilten und auch in objektiven Gedächtnistests schlechter abschnitten als ältere kognitiv gesunde Personen, die auch ein erhöhtes Krankheitsrisiko hatten (ebenfalls ApoE4 positiv), dies aber nicht wussten (Lineweaver et al., 2013). Das Wissen zur Risikogruppe zu gehören, sei es aufgrund einer genetischen Veranlagung, aufgrund pathologischer Biomarker oder veränderten kognitiven Funktionen, beeinflusst

also die kognitive Leistung negativ, wodurch auch die Gefahr falsch positiver AD oder MCI Diagnosen steigen kann (Lineweaver et al., 2013).

5. Ausblick

In den durchgeführten wissenschaftlichen Studien konnte gezeigt werden, dass unter statistischer Kontrolle des jeweils anderen Gedächtnissystems einzelne Substrukturen des aMTL unterschiedliche kognitive Funktionen unterstützen (mPRK semantisches Objektgedächtnis und ERK/HP episodisches Gedächtnis) (Studie II) und sowohl semantische wie auch episodische Gedächtnisprozesse schon früh im Verlauf der AK beeinträchtigt sind (Studie I und III). Um die AD in ihren frühesten Phasen zu entdecken ist es also äusserst wichtig, klinisch-neuropsychologische Tests anzuwenden, die die kortikale Integrität der einzelnen Substrukturen so selektiv als möglich erfassen. In der klinischen Praxis werden zurzeit leider oftmals relativ unspezifische neuropsychologische Testverfahren gebraucht, die mehrere kognitive Funktionen erfassen und dementsprechend auf unterschiedlichen aMTL Substrukturen basieren (vgl. generelle Analysen der Studie II). In Zukunft ist es also äusserst wichtig, neue Tests zu entwickeln, die die neuroanatomischen Strukturen selektiv und spezifisch erfassen. Dafür ist es wichtig, die kognitiven Funktionen der aMTL Strukturen, insbesondere jene des PRK genauestens zu erforschen. Das Modell der funktionalen Spezialisierung (Lavenex & Amaral, 2000; Mishkin et al., 1997; Murray et al., 2007), welches durch das Wissen über die Konnektivität im Gehirn motiviert ist, führt zu klaren Hypothesen der spezifischen kognitiven Funktionen individueller aMTL Substrukturen. Dabei wird der PRK als Apex des ventralen visuellen Objektverarbeitungsstroms verstanden, aber auch als Konvergierungszone anderer nicht-visueller Objektinformationen, die im PRK mit den visuellen Objekteigenschaften zusammengebunden werden (Lavenex & Amaral, 2000; Suzuki, 1996). Der PRK beherbergt also komplexe visuelle und nicht-visuelle Verbindungen multimodaler Objekteigenschaften und unterstützt dadurch das semantische Objektgedächtnis (Murray et al., 1998; Murray & Richmond, 2001; Taylor et al., 2006, 2009) sowie das Diskriminieren semantischer und perzeptuell ähnlicher Objekte (Bussey & Saksida, 2002; Murray et al., 2007). Sowohl der PRK wie auch der PHK (visuospatiales Gedächtnis: Buffalo et al., 2006; Kravitz et al., 2011; Pihlajamäki et al., 2004; Schmidt et al., 2007) projizieren ihre Information schliesslich in den

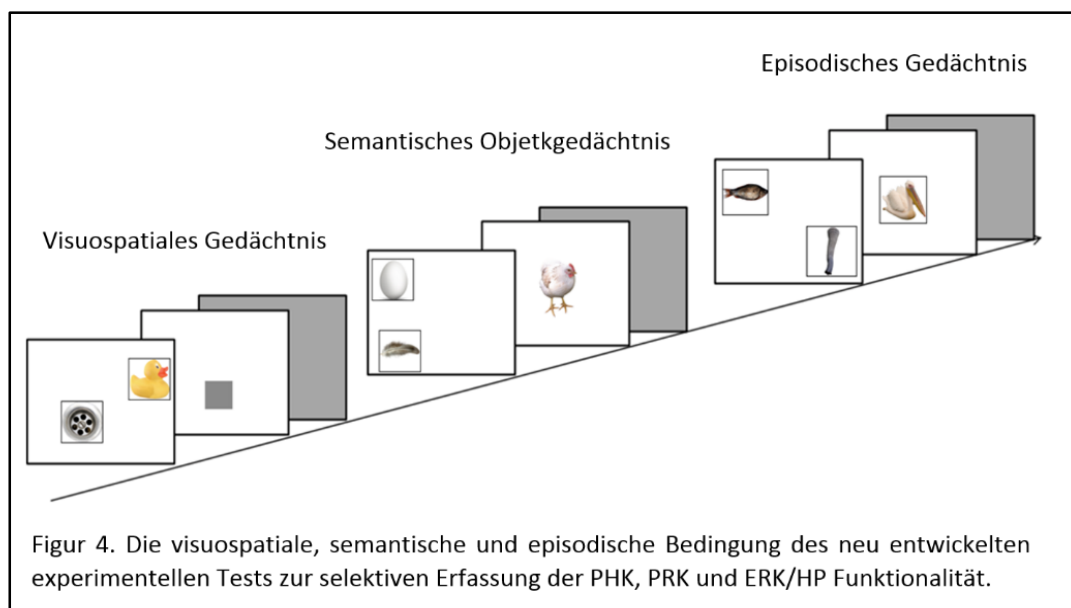
ERK/HP, der die Objekt- und Rauminformation verbindet und dadurch episodische Gedächtnisprozesse unterstützt (Davachi, 2006; Dickerson et al., 2009; Eustache et al., 2001; Paola et al., 2007).

Im Rahmen meiner Dissertation hatte ich die Gelegenheit in Zusammenarbeit mit PD K.I. Taylor einen neuen experimentellen Test zu entwickeln, der die aMTL Strukturen so selektiv als möglich erfasst. Der neue Test wurde bereits gesunden Kontrollpersonen, aMCI und frühen AK Patienten (n= 30 pro Gruppe) vorgelegt.

Die neu entwickelten experimentellen Aufgaben bestehen aus sog. „Triplets“. Jedes Triplet umfasst ein bildlich dargestelltes Objekt (z.B. ein Huhn) und zwei bildlich dargestellte Objekteigenschaften, wobei jeweils eine visuelle (z.B. eine Feder für die Objekteigenschaft „hat Federn“) und eine nicht-visuelle Objekteigenschaft (z.B. ein Ei für die Objekteigenschaft „legt Eier“) gemäss den McRae et al. (2005) Normen abgebildet wird (vgl. Figur 4). Die Hälfte aller Triplets sind kongruent, d.h. die Objekteigenschaften gehören zum Objekt (z.B. Huhn: Feder und Ei), die andere Hälfte sind inkongruent, d.h. die Objekteigenschaften passen nicht zum Objekt (Pelikan: Rüssel und Fisch). Innerhalb der kongruenten und inkongruenten Triplets gehört die Hälfte aller Objekte zur Kategorie der lebendigen Dingen und die andere Hälfte gehört zur Kategorie der nicht-lebendigen Dingen. Bei der visuospatialen Aufgabe wurde das Objekt durch ein Quadrat ersetzt. Die Probanden lösten alle Bedingungen in einer vorbestimmten Reihenfolge (visuospatiale, semantische und schliesslich episodische Bedingung).

Der neue experimentelle Test besteht aus drei Bedingungen (visuospatiale, semantische und episodische Bedingung), die die kognitiven Funktionen des PHK, PRK und ERK/HP jeweils spezifisch erfassen sollten. Da in frühen Phasen der Krankheit der PHK von der neurofibrillären Pathologie noch nicht betroffen ist (Braak & Braak, 1991) und deshalb entsprechende kognitive Defizite noch nicht zu erwarten sind (Guariglia, 2007; Hodges et al., 2006), dient diese Bedingung v.a. als Kontrollbedingung. Die sog. „Enkodierungsphase“ des Experiments ist bei jeder Bedingung dieselbe: Es werden zwei Objekteigenschaften an einer bestimmten Position auf dem Bildschirm gezeigt. Die „Testphase“ ist je nach Bedingung verschieden. Bei der *visuospatialen Bedingung* folgt den bildlich dargestellten

Objekteigenschaften ein graues Quadrat, welches an einer bestimmten Position auf dem Bildschirm präsentiert wird. Die Aufgabe besteht darin zu entscheiden, ob sich das Quadrat in der Mitte der beiden zuvor präsentierten bildlich dargestellten Objekteigenschaften befindet oder nicht. Da diese Aufgabe das visuospatiale Gedächtnis herausfordert, erfasst diese Aufgabe die kognitive Funktion des PHK (Buffalo et al., 2006; Kravitz et al., 2011; Pihlajamäki et al., 2004; Ploner et al., 2000). Bei der *semantischen Bedingung* folgt den präsentierten Objekteigenschaften ein bildlich dargestelltes Objekt in der Mitte des Bildschirms. Die Aufgabe besteht nun darin, zu entscheiden, ob die zwei zuvor gesehenen Objekteigenschaften bedeutungsvoll mit dem Objekt zusammenhängen oder nicht. Da diese Aufgabe das Wissen über Objekte erfordert und visuelle mit nicht-visuellen Objekteigenschaften verbunden werden müssen, fordert diese Aufgabe den PRK heraus (Taylor et al., 2006, 2009). Die *episodische Bedingung* ist schliesslich eine Kombination der visuospatialen und semantischen Bedingung. Die Aufgabe besteht darin zu entscheiden, ob die zuvor gesehenen Objekteigenschaften bedeutungsvoll mit dem Objekt zusammenhängen und ob sich das Objekt in der Mitte der beiden zuvor gesehenen Bilder befindet (vgl. Figur 4). Für das erfolgreiche Lösen dieser Aufgabe ist es also zwingend notwendig, sowohl das Wissen über Objekte (semantisches Objektgedächtnis), wie auch räumliche Objektinformationen zusammenzubinden – eine Eigenschaft, die vom ERK/HP unterstützt wird (Davachi & Wagner, 2002; Davachi, 2006; Henke et al., 1997).



Die bereits erhobenen Testwerte werden in Zukunft mit Parametern der grauen (Volumen und kortikale Dicke) und der weissen Substanz des Gehirns in Verbindung gebracht, wobei anzunehmen ist, dass Testwerte der visuospatialen Aufgabe mit der grauen und weissen Substanz des PHK, Testwerte des semantischen Objektgedächtnisses mit der grauen und weissen Substanz des PRK und Testwerte der episodischen Aufgabe mit der grauen und weissen Substanz des ERK/HP zusammenhängen. Werden diese Hypothesen bestätigt, haben wir einen neuen Test entwickelt, der die unterschiedlichen aMTL Substrukturen spezifischer erfasst und in der klinischen Praxis zukünftig eingesetzt werden kann. Ob dieser Test schliesslich geeignet ist, frühe AD Patienten zu identifizieren, müsste in einer weiteren Studie im longitudinalen Verlauf ermittelt werden. Es müsste gezeigt werden, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen frühe AD Patienten zuerst bei der semantischen Objektgedächtnisaufgabe (PRK) und erst später bei der episodischen Gedächtnisaufgabe (ERK/HP) beeinträchtigt sind.

Bis Klinikern selektive neuropsychologische Tests zur Verfügung stehen, sollten diese zukünftig vermehrt aufmerksam in Bezug auf subtile kognitive Veränderungen des PRK sein. D.h. auch wenn das episodische Gedächtnis noch intakt ist, aber Auffälligkeiten z.B. beim semantischen Objektgedächtnis oder beim Unterscheiden semantisch oder perzeptuell ähnlicher Objekte beobachtet werden können, sollten Kliniker besonders hellhörig werden und den Patienten im Verlauf der Zeit regelmässig neuropsychologisch untersuchen. Aufgrund der kritischen Rolle des PRK beim Unterscheiden semantisch und perzeptuell ähnlicher Objekte wäre es zudem wichtig, Objekterkennungs- und Benennungsaufgaben, die auf einfachen und stereotypischen schwarz-weiss Strichzeichnungen basieren und dadurch eher aufgrund einzelner Eigenschaften (eine kognitive Funktion, die nicht vom PRK abhängt) erkannt und benannt werden, durch realistische farbige Objekte, bei denen viele Eigenschaften integriert werden müssen um sie zu benennen, zu ersetzen.

Die Anwendung neuester neurowissenschaftlicher Erkenntnisse in der klinischen Praxis ist unabdingbar zur frühen Diagnostik und Verbesserung der Behandlung von AD Patienten. Dadurch kann die Lebensqualität der Patienten wie auch deren Angehörigen verbessert werden. Die im Rahmen

meiner Dissertation durchgeführten multimodalen Studien, die sowohl neuropsychologische Testdaten als auch CSF Messungen und MRI basierte Parameter der grauen und weissen Substanz des Gehirns in Kombination untersucht haben, setzen einen weiteren kleinen Mosaikstein, um dem übergeordneten Ziel, die Alzheimer Krankheit in den frühesten Phasen zu entdecken und zu therapieren, ein Stück näher zu kommen. Um dieses Ziel zu erreichen steht uns aber noch ein langer Weg bevor.

6. Literaturverzeichnis

- Acosta-Cabronero, J., Williams, G. B., Pengas, G., & Nestor, P. J. (2010). Absolute diffusivities define the landscape of white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Brain*, 133(2), 529–539.
- Adaszewski, S., Dukart, J., Kherif, F., Frackowiak, R., & Draganski, B. (2013). How early can we predict Alzheimer's disease using computational anatomy? *Neurobiology of Aging*, 34(12), 2815–2826.
- Aggleton, J. P., Vann, S. D., & Saunders, R. C. (2005). Projections from the hippocampal region to the mammillary bodies in macaque monkeys. *European Journal of Neuroscience*, 22(10), 2519–2530.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270–279.
- American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV: Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: Author.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1), 95–113.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *The Psychology of Learning and Motivation*, 2, 89–195.
- Avants, B. B., Cook, P. A., Ungar, L., Gee, J. C., & Grossman, M. (2010). Dementia induces correlated reductions in white matter integrity and cortical thickness: A multivariate neuroimaging study with sparse canonical correlation analysis. *NeuroImage*, 50(3), 1004–1016.
- Bachevalier, J., & Nemanic, S. (2008). Memory for spatial location and object-place associations are differently processed by the hippocampal formation, parahippocampal areas TH/TF and perirhinal cortex. *Hippocampus*, 18(1), 64–80.
- Bibl, M., & Wiltfang, J. (2008). Neue Perspektiven in der laborchemischen Diagnostik bei Demenzen. *Der Nervenarzt*, 79(3), 139–148.

- Bohbot, V. D., Allen, J. J. B., & Nadel, L. (2000). Memory Deficits Characterized by Patterns of Lesions to the Hippocampus and Parahippocampal Cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911(1), 355–368.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259.
- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3), 271–278.
- Braak, H., Feldengut, S., & Del Tredici, K. (2013). Pathogenese und Prävention des M. Alzheimer. *Der Nervenarzt*, 84(4), 477–482.
- Buchhave, P., Minthon, L., Zetterberg, H., Wallin, A., Blennow, K., & Hansson, O. (2012). Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry*, 69, 98–106.
- Buffalo, E. A., Bellgowan, P. S. F., & Martin, A. (2006). Distinct roles for medial temporal lobe structures in memory for objects and their locations. *Learning & Memory*, 13(5), 638–643.
- Buffalo, E. A., Reber, P. J., & Squire, L. R. (1998). The human perirhinal cortex and recognition memory. *Hippocampus*, 8(4), 330–339.
- Bunce, D., Batterham, P. J., Christensen, H., & Mackinnon, A. J. (2014). Causal Associations Between Depression Symptoms and Cognition in a Community-Based Cohort of Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*.
- Bundesamt für Statistik (BFS). (2011a). STATPOP. Statistik der Bevölkerung und der Haushalte.
- Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2002). The organization of visual object representations: A connectionist model of effects of lesions in perirhinal cortex. *European Journal of Neuroscience*, 15(2), 355–364.
- Canto, C. B., Wouterlood, F. G., & Witter, M. P. (2008). What does anatomical organization of entorhinal cortex tell us? *Neural Plasticity*, 2008.

- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1995). Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 363(4), 615–641.
- Catani, M., & ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, 128(10), 2224–2239.
- Catani, M., Jones, D. K., Donato, R., & ffytche, D. H. (2003). Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*, 126(9), 2093–2107.
- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44(8), 1105–1132.
- Cohen, N. J., Ryan, J., Hunt, C., Romine, L., Wszalek, T., & Nash, C. (1999). Hippocampal system and declarative (relational) memory: Summarizing the data from functional neuroimaging studies. *Hippocampus*, 9(1), 83–98.
- Corkin, S. (1984). Lasting Consequences of Bilateral Medial Temporal Lobectomy: Clinical Course and Experimental Findings in H.M. *Semin Neurol*, 4(02), 249–259.
- Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci*, 3(2), 153–160.
- Coutureau, E., & Di Scala, G. (2009). Entorhinal cortex and cognition. *SPECIAL SECTION: Hippocampal Function in Spatial Memory Hippocampal Function*, 33(5), 753–761.
- Damasio, A. R. (1989). Time-locked multiregional retroactivation: A systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Special Issue Neurobiology of Cognition*, 33(1–2), 25–62.
- Damasio, A. R. (1990). Category-related recognition defects as a clue to the neural substrates of knowledge. *Trends in Neurosciences*, 13(3), 95–98.
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Motor Systems / Neurobiology of Behaviour*, 16(6), 693–700.
- Davachi, L., & Wagner, A. D. (2002). Hippocampal Contributions to Episodic Encoding: Insights From Relational and Item-Based Learning. *Journal of Neurophysiology*, 88(2), 982–990.

- Davies, R. R., Graham, K. S., Xuereb, J. H., Williams, G. B., & Hodges, J. R. (2004). The human perirhinal cortex and semantic memory. *European Journal of Neuroscience*, 20(9), 2441–2446.
- Desimone, R., & Ungerleider, L. G. (1989). Neural mechanisms of visual perception in monkeys. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (pp. 267–299). Amsterdam: Elsevier.
- deToledo-Morrell, L., Stoub, T. R., Bulgakova, M., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Leurgans, S., ... Turner, D. A. (2004). MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiology of Aging*, 25(9), 1197–1203.
- Devanand, D. P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., ... de Leon, M. J. (2007). Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: Prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 68(11), 828–836.
- Dickerson, B. C., Feczko, E., Augustinack, J. C., Pacheco, J., Morris, J. C., Fischl, B., & Buckner, R. L. (2009). Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area. *Neurobiology of Aging*, 30(3), 432–440.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734–746.
- Egli, S. C., Beck, I. R., Berres, M., Foldi, N. S., Monsch, A. U., & Sollberger, M. (2014). Serial position effects are sensitive predictors of conversion from MCI to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's & Dementia*.
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: Cognitive Processes and Neural Representations that Underlie Declarative Memory. *Neuron*, 44(1), 109–120.
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The hippocampus, memory, and place cells: Is it spatial memory or a memory space? *Neuron*, 23(2), 209–226.

- Erkinjuntti, T., & Gauthier, S. (2009). The concept of vascular cognitive impairment. *Dementia in Clinical Practice*, 24, 79–85.
- Eustache, F., Desgranges, B., Giffard, B., de la Sayette, V., & Baron, J.-C. (2001). Entorhinal cortex disruption causes memory deficit in early Alzheimer's disease as shown by PET. *NeuroReport: For Rapid Communication of Neuroscience Research*, 12(4), 683–685.
- Foldi, N. S., Kivisaari, S. L., Monsch, A. U., & Taylor, K. I. (submitted). Neuroanatomy of serial position effects in dementia at learning and delayed recall.
- Gainotti, G. (2011). The organization and dissolution of semantic-conceptual knowledge: Is the “amodal hub” the only plausible model? *Brain and Cognition*, 75(3), 299–309.
- Gallagher, D., Mhaolain, A. N., Coen, R., Walsh, C., Kilroy, D., Belinski, K., ... Lawlor, B. A. (2010). Detecting prodromal Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: utility of the CAMCOG and other neuropsychological predictors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(12), 1280–1287.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262–1270.
- Giannacopoulos, P. (2003). Tangles and neuron numbers but not amyloid load predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Annals of General Hospital Psychiatry*, 2(Suppl 1), S18.
- Goulet, S., & Murray, E. (2001). Neural substrates of crossmodal association memory in monkeys: the amygdala versus the anterior rhinal cortex. *Behavioral Neuroscience*, 115(2), 271–284.
- Greenberg, D. L., Keane, M. M., Ryan, L., & Verfaellie, M. (2009). Impaired category fluency in medial temporal lobe amnesia: The role of episodic memory. *The Journal of Neuroscience*, 29(35), 10900–10908.
- Greenberg, D. L., & Verfaellie, M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: Evidence from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(05), 748–753.

- Guariglia, C. C. (2007). Spatial working memory in Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*, 1(4), 392–395.
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K., & Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *The Lancet Neurology*, 5(3), 228–234.
- Henke, K., Buck, A., Weber, B., & Wieser, H. G. (1997). Human hippocampus establishes associations in memory. *Hippocampus*, 7(3), 249–256.
- Hodges, J. R., Erzinçlioğlu, S., & Patterson, K. (2006). Evolution of Cognitive Deficits and Conversion to Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Very-Long-Term Follow-Up Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(5-6), 380–391.
- Hofman, A., Rocca, W. A., Brayne, C., Breteler, M. M. B., Clarke, M., Cooper, B., ... FOR THE EURODEM PREVALENCE RESEARCH GROUP. (1991). The Prevalence of Dementia in Europe: A Collaborative Study of 1980–1990 Findings. *International Journal of Epidemiology*, 20(3), 736–748.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., ... Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, 12(2), 207–216.
- Joling, K. J., van Hout, H. P. J., Schellevis, F. G., van der Horst, H. E., Scheltens, P., Knol, D. L., & van Marwijk, H. W. J. (2010). Incidence of Depression and Anxiety in the Spouses of Patients With Dementia: A Naturalistic Cohort Study of Recorded Morbidity With a 6-Year Follow-Up. *American Journal of Geriatric Psych*, 18(2).
- Killiany, R. J., Hyman, B. T., Gomez-Isla, T., Moss, M. B., Kikinis, R., Jolesz, F., ... Albert, M. (2002). MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*, 58(8), 1188–1196.
- Kivisaari, S. L., Probst, A., & Taylor, K. I. (2013). The perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortices and hippocampus: An overview of functional anatomy and a protocol for their

- segmentation in MR images. In S. Ulmer & O. Jansen (Eds.), *fMRI-Basics and Clinical Applications* (pp. 239–267). Berlin Heidelberg: Springer.
- Kraft, E., Marti, M., Werner, S., & Sommer, H. (2010). Cost of dementia in Switzerland. *Swiss Med Wkly*, 140, 1–7.
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nat Rev Neurosci*, 12(4), 217–230.
- Lambon Ralph, M. A., & Patterson, K. (2008). Generalization and Differentiation in Semantic Memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 61–76.
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S. (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75(3), 230–238.
- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 10(4), 420–430.
- Lee, D. Y., Fletscher, E., Carmichael, O. T., Singh, B., Mungas, D., Reed, B., & DeCarli, C. (2012). Sub-regional hippocampal injury is associated with fornix degeneration in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 4.
- Leonard, B. W., Amaral, D. G., Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1995). transient memory impairment in monkeys with bilateral lesions of the entorhinal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 15(8), 5637–5659.
- Levy, D. A., Bayley, P. J., & Squire, L. R. (2004). The anatomy of semantic knowledge: Medial vs. lateral temporal lobe. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(17), 6710–6715.
- Lichtheim, L. (1885). On aphasia. *Brain*, 7(4), 433–484.
- Lineweaver, T. T., Bondi, M. W., Galasko, D., & Salmon, D. P. (2013). Effect of Knowledge of APOE Genotype on Subjective and Objective Memory Performance in Healthy Older Adults. *American Journal of Psychiatry*.

- Lipton, P. A., & Eichenbaum, H. (2008). Complementary roles of hippocampus and medial entorhinal cortex in episodic memory. *Neural Plasticity*, 2008, 1–8.
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Wahed, A. S., Saxton, J., Sweet, R. A., Wolk, D. A., ... DeKosky, S. T. (2009). Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(6), 600–607.
- Malkova, L., & Mishkin, M. (2003). One-Trial Memory for Object-Place Associations after Separate Lesions of Hippocampus and Posterior Parahippocampal Region in the Monkey. *The Journal of Neuroscience*, 23(5), 1956–1965.
- Manns, J. R., Hopkins, R. O., Reed, J. M., Kitchener, E. G., & Squire, L. R. (2003). Recognition Memory and the Human Hippocampus. *Neuron*, 37(1), 171–180.
- Mattsson, N., Andreasson, U., Persson, S., Carrillo, M. C., Collins, S., Chalbot, S., ... Käser, S. A. (2013). CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimer's & Dementia*, 9(3), 251–261.
- Mayes, A. R., Holdstock, J. S., Isaac, C. L., Hunkin, N. M., & Roberts, N. (2002). Relative sparing of item recognition memory in a patient with adult-onset damage limited to the hippocampus. *Hippocampus*, 12(3), 325–340.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr., C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263–269.
- Meunier, M., Bachevalier, J., Mishkin, M., & Murray, E. A. (1993). effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 13(12), 5418–5432.
- Mielke, M. M., Okonkwo, O. C., Oishi, K., Mori, S., Tighe, S., Miller, M. I., ... Lyketsos, C. G. (2012). Fornix integrity and hippocampal volume predict memory decline and progression to Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 8(2), 105–113.

- Mishkin, M., Suzuki, W. A., Gadian, D. G., & Vargha-Khadem, F. (1997). Hierarchical organization of cognitive memory. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, 352(1360), 1461–1467.
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6(0), 414–417.
- Monsch, A. U., Büla, C., Hermelink, M., Kressig, R. W., Martensson, B., Mosimann, U., ... von Gunten, A. (2012). Konsensus 2012 zur Diagnostik und Therapie von Demenzkranken in der Schweiz. *PRAXIS*, 101(19), 1239–1249.
- Mori, S. (2007). *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*. Elsevier.
- Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C. J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Hodges, J. R. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: Relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Annals of Neurology*, 47(1), 36–45.
- Murdock Jr, B. B. (1962). The serial position effect of free recall. *Journal of Experimental Psychology*, 64(5), 482.
- Murray, E. A., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2007). Visual Perception and Memory: A new view of medial temporal lobe function in primates and rodents. *Annual Review of Neuroscience*, 30(1), 99–122.
- Murray, E. A., Malkova, L., & Goulet, S. (1998). Crossmodal associations, intramodal associations, and object identification in macaque monkeys. In *Comparative Neuropsychology* (pp. 51–69). Oxford: Oxford University Press.
- Murray, E. A., & Richmond, B. J. (2001). Role of perirhinal cortex in object perception, memory, and associations. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 188–193.
- Nestor, P. G., Kubicki, M., Gurrera, R. J., Niznikiewicz, M., Frumin, M., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2004). Neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Neuropsychology*, 18(4), 629–637.

- Olazarán, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I., Peña-Casanova, J., del Ser, T., ... Muñiz, R. (2010). Nonpharmacological Therapies in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Efficacy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(2), 161–178.
- Paola, M., Macaluso, E., Carlesimo, G. A., Tomaiuolo, F., Worsley, K. J., Fadda, L., & Caltagirone, C. (2007). Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy. *Journal of Neurology*, 254(6), 774–781.
- Parker, A., & Gaffan, D. (1998). Lesions of the primate rhinal cortex cause deficits in flavour–visual associative memory. *Behavioural Brain Research*, 93(1–2), 99–105.
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, 8(12), 976–987.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194.
- Petersen, R. C., Jack, C. R., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., ... Kokmen, E. (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, 54(3).
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., & Tangalos, E. G. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–308.
- Pihlajamäki, M., Tanila, H., Könönen, M., Hänninen, T., Hämäläinen, A., Soininen, H., & Aronen, H. J. (2004). Visual presentation of novel objects and new spatial arrangements of objects differentially activates the medial temporal lobe subareas in humans. *European Journal of Neuroscience*, 19(7), 1939–1949.
- Ploner, C. J., Gaymard, B. M., Rivaud-Péchoux, S., Baulac, M., Clémenceau, S., Samson, S., & Pierrot-Deseilligny, C. (2000). Lesions Affecting the Parahippocampal Cortex Yield Spatial Memory Deficits in Humans. *Cerebral Cortex*, 10(12), 1211–1216.
- Raschetti, R., Albanese, E., Vanacore, N., & Maggini, M. (2007). Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Medicine*, 4(11), e338.

- Redish, A. D. (2001). The hippocampal debate: are we asking the right questions? *Behavioural Brain Research*, 127(1–2), 81–98.
- Ringman, J. M., O'Neill, J., Geschwind, D., Medina, L., Apostolova, L. G., Rodriguez, Y., ... Bartzokis, G. (2007). Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. *Brain*, 130(7), 1767–1776.
- Rosen, C., Hansson, O., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2013). Fluid biomarkers in Alzheimer's disease - current concepts. *Molecular Neurodegeneration*, 8(1), 20.
- Saksida, L. M., Bussey, T. J., Buckmaster, C. A., & Murray, E. A. (2006). No effect of hippocampal lesions on perirhinal cortex-dependent feature-ambiguous visual discriminations. *Hippocampus*, 16(4), 421–430.
- Salat, D. H., Tuch, D. S., van der Kouwe, A. J. W., Greve, D. N., Pappu, V., Lee, S. Y., ... Rosas, H. D. (2010). White matter pathology isolates the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 31(2), 244–256.
- Schmidt, D., Krause, B. J., Weiss, P. H., Fink, G. R., Shah, N. J., Amorim, M.-A., ... Berthoz, A. (2007). Visuospatial working memory and changes of the point of view in 3D space. *NeuroImage*, 36(3), 955–968.
- Schmolck, H., Kensinger, E. A., Corkin, S., & Squire, L. R. (2002). Semantic knowledge in patient H.M. and other patients with bilateral medial and lateral temporal lobe lesions. *Hippocampus*, 12(4), 520–533.
- Schott, J. M., Fox, N. C., Frost, C., Scahill, R. I., Janssen, J. C., Chan, D., ... Rossor, M. N. (2003). Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 53(2), 181–188.
- Shinagawa, S., Ikeda, M., Fukuhara, R., & Tanabe, H. (2006). Initial Symptoms in Frontotemporal Dementia and Semantic Dementia Compared with Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(2), 74–80.

- Smith, D. M., & Mizumori, S. J. Y. (2006). Hippocampal place cells, context, and episodic memory. *Hippocampus*, 16(9), 716–729.
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). THE MEDIAL TEMPORAL LOBE*. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 279–306.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science (New York, N.Y.)*, 253(5026), 1380–1386.
- Stebbins, G. T., & Murphy, C. M. (2009). Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behavioural Neurology*, 21(1), 39–49.
- Sullivan Giovanello, K., Schnyer, D. M., & Verfaellie, M. (2004). A critical role for the anterior hippocampus in relational memory: Evidence from an fMRI study comparing associative and item recognition. *Hippocampus*, 14(1), 5–8.
- Suzuki, W. A. (1996). Neuroanatomy of the monkey entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices: Organization of cortical inputs and interconnections with amygdala and striatum. *Seminars in Neuroscience*, 8(1), 3–12.
- Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (1994b). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: Cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology*, 350(4), 497–533.
- Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (1994a). Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *The Journal of Neuroscience*, 14(3), 1856–1877.
- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., & Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*, 11(8), 697–707.
- Talmi, D., Grady, C. L., Goshen-Gottstein, Y., & Moscovitch, M. (2005). Neuroimaging the Serial Position Curve. *Psychological Science (Wiley-Blackwell)*, 16(9), 716–723.
- Taylor, K. I., Devereux, B. J., & Tyler, L. K. (2011). Conceptual structure: Towards an integrated neurocognitive account. *Language and Cognitive Processes*, 26(9), 1368–1401.

- Taylor, K. I., Moss, H. E., Stamatakis, E. A., & Tyler, L. K. (2006). Binding crossmodal object features in perirhinal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(21), 8239–8244.
- Taylor, K. I., & Probst, A. (2008). Anatomic localization of the transentorhinal region of the perirhinal cortex. *Neurobiology of Aging*, 29(10), 1591–1596.
- Taylor, K. I., Stamatakis, E. A., & Tyler, L. K. (2009). Crossmodal integration of object features: Voxel-based correlations in brain-damaged patients. *Brain*, 132(3), 671–683.
- Tierney, M. C., Yao, C., Kiss, A., & McDowell, I. (2005). Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, 64(11), 1853–1859.
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory. *Organization of Memory*, pp. 381–402.
- Van Rossum, I. A., Vos, S., Handels, R., & Visser, P. J. (2010). Biomarkers as Predictors for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer-Type Dementia: Implications for Trial Design. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(3), 881–891.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277(5324), 376–380.
- Villain, N., Fouquet, M., Baron, J.-C., Mézenge, F., Landeau, B., de La Sayette, V., ... Chételat, G. (2010). Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain*, 133(11), 3301–3314.
- Vos, S., van Rossum, I., Burns, L., Knol, D., Scheltens, P., Soininen, H., ... Visser, P. J. (2012). Test sequence of CSF and MRI biomarkers for prediction of AD in subjects with MCI. *Neurobiology of Aging*, 33(10), 2272–2281.
- Wallesch, C. W., & Förstl, H. (2012). *Demenzen* (2., aktual. u. überarb. A.). Georg Thieme.
- Wang, W.-C., Lazzara, M. M., Ranganath, C., Knight, R. T., & Yonelinas, A. P. (2010). The medial temporal lobe supports conceptual implicit memory. *Neuron*, 68(5), 835–842.
- Weishaupt, D., Köchlin, V. D., & Marincek, B. (2014). *Wie funktioniert MRI?* (7th ed.). Springer Verlag, Berlin.

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen, R. C. (2004).

Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: Report of the international working group on mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240–246.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Ramus, S. J. (1994). Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus*, 4(4), 483–495.

Appendix A. Supplementäres Material der Studie I

Supplementary Table 1: Longitudinal studies examining CSF predictors for developing AD dementia in patients with MCI.

Authors	Numbers of subjects	Age (A)	Variables used	Results/Final models
	Methodological issues	Gender (G) % m		
		Education (E) yrs		
CSF				
Blom et al. (2009)[1]	14 nonconverters	A=61.3	t-tau	Mann-Whitney U test (univariate):
		G=36.0	p-tau	t-tau, p-tau and $A\beta_{40}$ higher in converters,
		E=n.a.	$A\beta_{40}$	no differences in $A\beta_{42}$
		MMSE=n.a.	$A\beta_{42}$	
	14 AD converters	A=66.0		<u>Relative risk (univariate)</u>
		G=58.0		t-tau=7.0 (comparing the highest with the
		E=n.a.		lowest tertile)
		MMSE=n.a.		p-tau=3.5
	3-12 years study			<u>Highest sensitivity (univariate)</u>
				$A\beta_{42}$ =85%
				<u>Highest predictivity (univariate)</u>

				t-tau=86%, p-tau=83%
Brys et al. (2009)[2]	43 nonconverters	A=72.1	t-tau	Logistic regressions and accuracy (univariate): p-tau ₂₃₁ =83% t-tau=83% p-tau ₂₃₁ / A β _{42/40} ratio=82% t-tau/ A β _{42/40} ratio=80% A β ₄₂ / A β ₄₀ ratio=69%
		G=65.0	p-tau ₂₃₁	
		E=13.9	A β ₄₂ / A β ₄₀ ratio	
		MMSE=28.1	t-tau/ A β _{42/40} ratio	
			p-tau ₂₃₁ / A β _{42/40} ratio	
	22 converters	A=71.3		
		G=27.0		
		E=10.7		
		MMSE=27.3		
	2.1 years study			
Herukka et al. (2005)[3]	55 nonconverters	A=70.5	A β ₄₂ ,	ROC analyses (univariate): <u>Highest sensitivity</u> t-tau and p-tau
		G=43.6	t-tau,	
		E=n.a.	p-tau,	
		MMSE=n.a.	A β ₄₂ /p-tau,	<u>Highest specificity</u> A β ₄₂
			A β ₄₂ /t-tau	
	23 AD converters	A=70.2		

		G=34.7		
		E=n.a.		
		MMSE=n.a.		
	10 years study			
Kester et al. (2011)[4]	58 nonconverters	A=67.0	<u>Demographics</u>	Cox regressions (univariate):
		G=65.0	Age, sex, education	A β_{42} : 3-fold increased risk
		E=n.a.		Tau: 5-fold increased risk
		MMSE=27.0	<u>CSF</u>	
			A β_{42} , tau, ApoE $\epsilon 4$ status, A β_{42} *ApoE	Interaction of A β_{42} and ApoE $\epsilon 4$ increased
	42 AD converters	A=69.0	$\epsilon 4$ status	significance.
		G=50.0		
		E=n.a.		
		MMSE=26.0		
	2 years study			
Lanari et al. (2009)[5]	31 nonconverters	All MCI patients :	<u>CSF</u>	T-tests (univariate):
	24 converters	A=67.0	A β_{42} , t-tau, p-tau	A β_{42} , t-tau, p-tau significantly lower in MCI
		G=n.a.		converters than in stable MCI patients.
		E=n.a.		

		MMSE=27.0		
4 years study				
Mattsson et al. (2009)[6]	420 nonconverters	A=68.0	<u>CSF</u>	ROC (univariate):
		G=49.7	t-tau	$A\beta_{42}=0.78$
		E=n.a.	p-tau	t-tau=0.79
		MMSE=28.0	$A\beta_{42}$	p-tau=0.76
	271 AD converters		$A\beta_{42}/P\text{-tau}_{182}$ ratio	
		A=72.0		Combination of $A\beta_{42}/p\text{-tau}_{182}$ ratio and t-tau:
		G=36.9		sensitivity of 83%, specificity 72%
		E=n.a.		
		MMSE=27.0		
	2 years study			
Parnetti et al. (2006)[7]	33 nonconverters	n.a.	<u>CSF</u>	Mann-Whitney U-test (univariate):
	11 AD converters		$A\beta_{42}$, t-tau, p-tau ₁₈₁	$A\beta_{42}$: Sensitivity: 36%, specificity: 91%, correctly classified: 77%

1 year study				t-tau: Sensitivity: 45%, specificity: 97%, correctly classified: 84%
				p-tau ₁₈₁ : sensitivity: 82%, specificity: 97%, correctly classified: 93%
Schönknecht et al. (2007)[8]	24 controls	A=65.3 G=45.8 E=n.a. MMSE=29.3	<u>CSF</u> t-tau, p-tau	Logistic regressions (univariate): <u>Conversion to AD</u> t-tau: predictive accuracy: 86%, pos. predictive value 53%, neg. predictive value 90%.
	54 geriatric major depressive disorder	A=66.6 G=42.5 E=n.a. MMSE=27.4		p-tau: predictive accuracy:84%, pos. predictive value 40%, neg. predictive value 87%
	57 nonconverters	A=68.2		

		G=54.3		
		E=n.a.		
		MMSE=26.9		
	23 AD converters	A=72		
		G=39.1		
		E=n.a.		
		MMSE=25.8		
	1 year study			
Zetterberg et al. (2003)[9]	21 nonconverters	n.a.	<u>CSF</u>	Youden Index (YI; univariate):
	22 AD converters		A β_{1-42} , p-tau ₁₈₁ , t-tau	Best single marker: t-tau: sensitivity 73%,
	10 converters to other dementias			specificity 94%, YI:0.71
	2-3 years study			
CSF and Cognition				

Buchhave et al. (2012)[10]	41 nonconverters	A=61.9	<u>Cognition and demographics</u>	Cox regressions (multivariate, stepwise):
		G=53.7	Age, sex, MMSE total score ApoE ϵ 4	<u>Conversion within 5 years</u>
		E=n.a.	carrier status	$A\beta_{1-42}$, p-tau, t-tau
		MMSE=27.5		
	72 AD converters		<u>CSF</u>	<u>Conversion within 5 to 10 years</u>
		A=73.9	$A\beta_{1-42}$, p-tau, t-tau	$A\beta_{1-42}$
		G=31.9		
		E=n.a.		AUC (95% CI):
		MMSE=26.9		$A\beta_{1-42}$ =0.91 (0.84-0.95)
				$A\beta_{1-42}$ /p-tau=0.91 (0.84-0.95)
	21 converters to other dementias	A=71.1		$A\beta_{1-42}$ /t-tau=0.90 (0.84-0.95)
		G=71.4		t-tau=0.82 (0.74-0.88)
		E=n.a.		p-tau=0.81(0.74-0.88)
		MMSE=26.8		
	10 years study			
	(nonconverters and			
	converters to other			

	dementias were pooled together in the analyses)			
Hampel et al. (2003)[11]	23 nonconverters 29 AD converters 1-2 years study	n.a.	<u>Demographics</u> Gender, age, ApoE ε4 carrier, observation time <u>Cognition</u> MMSE <u>CSF</u> Aβ ₁₋₄₂ , t-tau <u>Other:</u> Anti-dementia therapy	Cox regressions (multivariate; stepwise backward): Aβ ₁₋₄₂
Hansson et al. (2006)[12]	56 nonconverters	A=67.0 G=53.5 E=n.a.	<u>Demographics</u> Age, sex, ApoE ε4 carrier, education level	Cox regressions (univariate; only CSF): Combination of t-tau and Aβ ₁₋₄₂ ; (95% sensitivity, 83% specificity)

		MMSE=27.3		
			<u>Medical aspects</u>	Cox regressions (multivariate):
57 AD converters	A=75.0		Systolic blood pressure, diastolic	Pathological CSF (t-tau and A β_{1-42}), age, sex,
	G=28.0		blood pressure, plasma homocysteine	plasma homocysteine
	E=n.a.			
		MMSE=26.8	<u>Cognition</u>	
4-6 years study			<u>MMSE</u> : total score, delayed recall,	
			clock drawing test	
			<u>CSF</u>	
			t-tau	
			p-tau ₁₈₂	
			A β_{1-42}	
			A β_{1-42} /p-tau ₁₈₂ ratio	
Palmqvist et al. (2012)[13]	62 nonconverters	A=69.8	<u>Cognitive markers</u>	Logistic regressions (AUC univariate):
		G=45	MMSE, clock drawing test	<u>Cognitive model</u>
		E=n.a.		MMSE, clock drawing and age=0.85 (81%
		MMSE=28.1	<u>CSF</u>	correctly classified)

			t-tau,	
	52 AD converter	A=75.3	p-tau,	<u>CSF model</u>
		G=30.0	A β_{42} ,	A β_{42} , t-tau and p-tau=0.89 (83% correctly
		E=n.a.	A β_{42} /tau ratio	classified)
		MMSE=26.1		
	6 years study			Logistic regressions (AUC multivariate):
				<u>Combined model</u>
				MMSE, A β_{42} , Tau, Clock Drawing:=0.93 (85% correctly classified)
Riemenschneider et al. (2002)[14]	10 nonconverters	A=67.5	<u>Cognitive markers</u>	Logistic regressions (multivariate):
		G=60.0	MMSE, CERAD delayed recall	<u>Stable vs. cognitive progressors (without</u>
		E=n.a.		<u>FTDs)</u>
		MMSE=27.5	<u>CSF</u>	t-tau
			t-tau	
	10 AD converters	A=75.2	A β_{1-42}	<u>Progressive MCI vs. AD converters</u>
		G=50.0		CERAD delayed recall

		E=n.a.		
		MMSE=27.6		
	2 FTD converters	A=58.0		
		G=100.0		
		E=n.a.		
		MMSE=29.0		
	6 progressive MCI	A=65.7		
		G=50.0		
		E=n.a.		
	1.5 years study	MMSE=27.1		
CSF, Cognition and Imaging				
Ewers et al. (2012)[15]	72 nonconverters	A=73.4	<u>Demographics</u>	Cox regressions (biomarkers only, stepwise forward):
		G=61.1	ApoE ε4 carrier status, age, sex	
		E=n.a.		Right hippocampus, p-tau ₁₈₁
		MMSE=27.4	<u>Cognitive markers</u>	

	58 AD converters 3.3 years study	A=74.6	RAVLT: encoding and delay recall,	Cox regressions (multivariate, stepwise forward): Right hippocampus, ApoE ϵ 4, RAVLT encoding, digit span Best classification accuracy: TMT B, right hippocampus, p-tau ₁₈₁ /A β ₁₋₄₂ , age Combined model not better than the single models
		G=67.2	recognition, digit span	
		E=n.a.	forward/backward, TMT A and B,	
		MMSE=26.9	verbal fluency, category fluency	
			(animals, vegetables), BNT, Digit	
			Symbol Substitution test	
			<u>Imaging markers</u>	
			Hippocampal thickness (l/r),	
			entorhinal cortex (l/r)	
			<u>CSF markers</u>	
			A β ₁₋₄₂ , p-tau ₁₈₁ , t-tau, p-tau ₁₈₁ /A β ₁₋₄₂ , t-tau ₁₈₁ /A β ₁₋₄₂	
Gomar et al. (2011)[16]	197 normal controls	A=76.1	<u>Demographics</u>	Logistic regressions (univariate): <u>Demographics</u> ApoE ϵ 4
		G=53.3	ApoE ϵ 4 status, age, education, sex	
		E=16.1		
		MMSE= 29.2	<u>Cognitive markers</u>	

			MMSE, clock drawing test	<u>Cognitive markers</u>
204 nonconverters	A=75.1		<u>ADAS-cog</u> : Memory, non-memory	ADAS-cog Memory, Logical Memory delayed
	G=64.7		domain; <u>AVLT</u> : trial 5, delayed recall,	recall, Clock Drawing test, AVLT delayed
	E=15.6		recognition; <u>WMS</u> : Logical Memory:	recall, TMT A
	MMSE=27.3		immediate and delayed recall, digit	
			span forward/backward, category	<u>Imaging markers</u>
116 AD converters	A=74.6		fluency, TMT A and B	Left middle temporal lobe, left hippocampus
	G=61.2		<u>WAIS-R</u> : Digit Symbol Test	
	E=15.6			<u>CSF</u>
	MMSE=26.7		<u>Imaging markers</u>	t-tau/A β_{1-42}
2 years study			Volumetric measures: whole brain,	
			ventricle, hippocampus (r/l), middle	
			temporal cortical thickness (r/l),	Logistic regressions (multivariate):
			entorhinal cortical thickness (r/l)	Logical Memory delayed recall
				Left middle temporal lobe thickness
			<u>CSF</u>	AVLT delayed recall
			t-tau, A β_{1-42} , t-tau/A β_{1-42}	

Cui et al. (2011)[17]	87 nonconverters	A=74.3	<u>Cognitive markers</u>	Logistic regressions (univariate):
		G=63.2	Logical Memory(LM) II, AVLT,	<u>Cognitive markers</u>
		E=16.4	category fluency, digit span, TMT	LM delayed recall, LM immediate recall,
		MMSE=27.1	A&B, BNT, Clock Drawing Test, FAQ	AVLT delayed recall and AVLT trials 1-5:
	56 AD converters	A=75.0	<u>CSF</u>	AUC=0.76 (sensitivity: 91.0%, specificity:
		G=67.9	A β_{1-42} , t-tau, p-tau ₁₈₂	48.3%)
		E=15.4		<u>CSF markers</u>
		MMSE=26.6	<u>Imaging markers</u>	t-tau/A β_{1-42} , p-tau/ A β_{1-42} AUC=0.64
	2 years study		ROIs (Freesurfer; 34 cortical ROIs per hemisphere):	(sensitivity: 80.3%, specificity: 48.3%)
			Cortical thickness average, standard deviation of thickness, surface area, cortical volume	<u>Imaging markers</u>
			Hippocampus, entorhinal cortex, middle temporal gyrus, inferior	Hippocampus, entorhinal cortex, middle temporal gyrus, inferior parietal cortex, retrosplenial cortex AUC=0.65 (sensitivity: 57.1%, specificity: 65.5%)
				Logistic regressions (multivariate):

			parietal cortex, and retrosplenial cortex (data driven)	<u>Cognition and CSF markers</u> <u>AUC=0.78</u> (sensitivity: 94.6%, specificity: 46.0%)
				<u>Cognition and imaging markers</u> AUC=0.78 (sensitivity: 92.9%, specificity: 42.5%)
				<u>Imaging and CSF markers</u> AUC=0.67 (sensitivity: 71.4%, specificity: 50.6%,
				<u>Cognition, CSF and imaging markers</u> AUC=0.80 (sensitivity: 96.4%, specificity: 48.3%)
Landau et al. (2010)[18]	57 nonconverters	A=78.0	<u>Cognitive markers</u>	Cox regressions (univariate):

		G=64.9	AVLT: encoding trial 1-5	AVLT encoding trial 1-5, FDG-PET,
		E=16.3		hippocampal volume, p-tau ₁₈₁ , p-tau _{181p} /Aβ ₁₋
			<u>Genetics</u>	42
	28 AD converters	A=78.3	ApoE ε4 status	
		G=52.8		Cox regressions (multivariate):
		E=14.7	<u>Neuroimaging</u>	AVLT encoding trial 1-5, FDG-PET
	2-3 years study		FDG-PET, hippocampal volume	
			<u>CSF</u>	
			Aβ ₁₋₄₂ , p-tau ₁₈₁ , p-tau ₁₈₁ /Aβ ₁₋₄₂ ,	
			t-tau ₁₈₁ /Aβ ₁₋₄₂	
Llano et al. (2011)[19]	140 nonconverters	n.a.	<u>Cognition</u>	AUC :
	34 converters		Modifications of ADAS-cog	Cognition: 70.2 (sensitivity 76.5 %, specificity 63.9%)
			<u>CSF</u>	
			Aβ ₁₋₄₂ , p-tau ₁₈₁ , t-tau	CSF: 58.4 (sensitivity 62.6%, specificity
			Modifications of ADAS-cog	54.2%)

1 year study	<u>Imaging markers</u>	PET: 70.46 (sensitivity 55.38%, specificity
	<i>FDG PET:</i>	85.54%)
	Left precuneus, right mid-occipital	
	cortex, left angular gyrus, right inf.	MRI: 59.9 (sensitivity 57.5%, specificity
	parietal cortex, right mid-temporal	62.3%)
	cortex, left posterior cingulum and	
	left mid-occipital cortex	CSF & Cognition: 70.4 (sensitivity 76.8%,
		specificity 63.9%)
	<i>MRI:</i>	
	Inferior temp. cortex (l/r), left	PET & Cognition: 70.3 (sensitivity 56.9%,
	superior temporal pole, hippocampus	specificity 83.6%)
	(l/r), right inferior temporal cortex,	
	middle temporal cortex (r/l) and	MRI & Cognition: 66.5 (sensitivity 66.6%,
	amygdala (l/r)	specificity 66.5%)

Maruyama et al. (2004)[20]	16 nonconverters	A=75.6 G=43.7 E=10.5 MMSE=25.6	<u>CSF</u> t-tau	t-tests (univariate): t-tau periventricular white matter lesions
	24 progressive MCI patients (but not yet demented)	A=73.9 G=29.1 E=11.5 MMSE=25.8	<u>Imaging marker</u> Periventricular white matter lesion, silent brain infarction and deep white matter lesion	
	17 AD converters	A=72.4 G=17.6 E=12.8 MMSE=25.5	<u>Vascular risk factors</u> Hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia	
	2 years study		<u>Biological markers</u> ApoE ε4 status	

Prestia et al. (2013)[21]		Alzheimer's Disease	Imaging markers	Sensitivity, specificity, accuracy
		Neuroimaging Initiative	<i>FDG-PET AD-related hypometabolism:</i>	(univariate):
		cohort (ADNI)	PMOD Alzheimer's discrimination	<u>Highest sensitivity</u>
		33 nonconverters	A=75.0	A β_{1-42} =79%
			G=60.6	
			E=n.a.	<u>Highest specificity</u>
			MMSE=27.0	Hippocampal volume=76%
		24 AD converters	A=75.0	<u>Accuracy</u>
			G=58.3	Hippocampal Volume=63%
			E=n.a.	
			MMSE=28.0	
		Translational Outpatient		Sensitivity, specificity, accuracy
		Memory Clinic (TOMC)		(univariate):
		18 nonconverters		<u>Highest sensitivity</u>
			A=72.0	A β_{1-42} =94%

		G=50		
		E=n.a.		<u>Highest specificity</u>
		MMSE=26		Hippocampal volume=94%
	18 AD converters			
		A=71.0		<u>Accuracy</u>
		G=33		PALZ=75%
		E=n.a.		
	3-4 years study	MMSE=26		
Shaffer et al. (2013)[22]	54 nonconverters	A=74.5	<u>Cognitive markers</u>	t-tests (univariate):
		G=70.3	WMS: immediate and delayed recall;	<u>Neuroimaging</u>
		E=15.5	ADAS cog: 70-and 85- point-scale,	MR imaging: Bilateral medial temporal
		MMSE=27.5	CDR, MMSE	lobes, inferior and lateral temporal lobes,
				anterior and inferior frontal lobes
	43 AD converters	A=75.4	<u>Imaging markers</u>	FDG-PET: temporoparietal lobes, posterior
		G=67.4	FDG-Pet, MR imaging using VBM	cingulate region
		E=16.3		
		MMSE=26.6	<u>CSF</u>	Logistic regressions (univariate):

4 years study		$A\beta_{1-42}$, p-tau ₁₈₁	<u>Cognitive marker</u>
			ADAS-cog, 70-point scale [adjusted for age, education ApoE ϵ 4 and three biomarkers (FDG-Pet, MR and CSF)]
			Misclassification rate (multivariate):
			FDG-PET, MR, CSF, ADAS-cog, age, education, ApoE ϵ 4
			AIC (multivariate):
			FDG-PET, ADAS-cog, age, education, ApoE ϵ 4
			AUC (multivariate):
			FDG-PET, MR, CSF, ADAS-cog, age, education, ApoE ϵ 4
Vos et al. (2012)[23]	105 nonconverters	A=68.8	<u>Genetics/Demographics</u>
		G=59.0	ApoE ϵ 4 status
		E=10.7	
			Logistic regressions (univariate):
			MMSE, composite score, $A\beta_{1-42}$, t-tau, $A\beta_{1-42}$ /tau, hippocampus, ApoE ϵ 4 status

		MMSE=26.9	<u>Cognitive markers</u>	
			MMSE, learning & delayed recall	Logistic regressions (multivariate):
48 AD converters	A=70.4		score, TMT A&B, verbal fluency, copy	Only $A\beta_{1-42}/\tau$ and hippocampus were
	G=50.0		figures,	significant predictors in a multivariate model
	E=11.2		cognitive composite score	
	MMSE=25.8			
2 years study			<u>CSF</u>	
			$A\beta_{1-42}$, t- τ , $A\beta_{1-42}/\tau$	
			<u>Imaging markers</u>	
			Hippocampus	
Westman et al. (2012)[24]	81 nonconverters	A=73.9	<u>Imaging</u>	AUC (univariate):
		G=64.1	60 cortical thickness measures	<u>CSF model</u>
		E=16.1	23 subcortical volumetric measures	AUC=0.67 (sensitivity: 76.4%; specificity
		MMSE=27.2		54.3%)
			<u>CSF</u>	
	81 AD converters	A=74.3	$A\beta_{1-42}$, t- τ , p- τ_{181}	<u>MRI model</u>

3 years study	G=39.5	AUC=0.73 (sensitivity 65.4%, specificity
	E=15.8	65.4%
	MMSE=26.6	
		AUC (multivariate):
		<u>MRI & CSF</u>
		AUC=0.76 (sensitivity 74.1%, specificity
		63.0%)

Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; %m = percent male; yrs = years; n.a. = not applicable; MMSE = Mini Mental State Examination; t-tau = total tau; p-tau = phosphorylated tau; A β = amyloid beta; ROC = receiver operating curve; ApoE ϵ 4 = Apolipoprotein ϵ 4; AUC = area under the curve; CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease; FTD = frontotemporal dementia; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; TMT = Trail Making Test; BNT = Boston Naming Test; ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale; WMS = Wechsler Memory Scale; WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; FAQ = Pfeffer Functional Activity Questionnaire; ROI = region of interest; FDG-PET = fluorodeoxyglucose-positron-emission-tomography; MRI = magnet resonance imaging; CDR = Clinical Dementia Rating; VMB = voxel based morphometry.

Longitudinal studies examining neuroimaging (grey matter and white matter) predictors for developing AD dementia in MCI patients.

Authors	Numbers of subjects	Age (A)	Variables	Results/Final models
	Methodological issues	Gender (G) % m		
		Education (E) yrs		
Grey matter imaging				
Apostolova et al. (2006) ²⁵	7 improvers	A=75.1	<u>ROI (volumetric analyses)</u>	t-tests (univariate):
		G=28.5	HC subregions	<u>Converters vs. nonconverters</u>
		E=15.6		Greater atrophy in CA1 hippocampal subregion
		MMSE=28.3		
	7 nonconverters	A=72.7		
		G=57.1		
		E=15.8		
		MMSE=28.9		

	6 AD converters	A=68.3		
		G=66.7		
		E=15.6		
		MMSE=27.8		
	3 years study			
Bell-McGinty (2005) ²⁶	23 nonconverters	All MCI patients:	VBM whole brain analyses	VBM statistical analyses:
	14 AD converters	A=71.9		<u>Converters vs. nonconverters</u>
		G=45.9		Greater baseline atrophy in the left ERc, bilateral
		E=n.a.		superior temporal gyri, and right inferior frontal
		MMSE=25.5		gyrus
	3 years study			
Chételat et al. (2005) ²⁷	11 nonconverters	A=67.1	VBM whole brain analyses	VBM statistical analyses:
		G=36.4		<u>Converters vs. nonconverters</u>

		E=9.4	Greater atrophy in posterior HC,
		MMSE=27.8	PHc, lingual and fusiform gyri (right hemisphere)
	7 AD converters	A=74.0	
		G=57.1	
		E=10.6	
		MMSE=26.6	
	1.5 years study		
Clerx et al. (2013) ²⁸	Descrip	Atlas-based hippocampal measurement,	AUC (univariate):
	(multicenter cohort)	manual hippocampal measurement, visual	<u>Total sample</u>
		rating of MTL atrophy, lateral ventricle	Atlas-based HC measurement (AUC=0.71)
	126 nonconverters		Manual HC volume (AUC=0.71)
		A=69.4	Visual rating MTL (AUC=0.65)
		G=29.7	Lateral ventricle (AUC=0.60)
		E=8.4	

	MMSE=27.5	<u>Descripta cohort</u>
30 AD converters		Atlas based HC measurement (AUC=0.74)
	A=74.1	Manual HC volume (AUC=0.71)
	G=43.3	
	E=8.9	
2 years study	MMSE=26.0	
VUmc (Amsterdam; single-center cohort)		<u>VUmc cohort</u>
		Manual hippocampus (AUC=0.69)
		Atlas-based HC measurement(AUC=0.68)
111 nonconverters		Visual rating MTL (AUC=0.65)
	A=70.4	
	G=61.3	
	E=11.0	
61 AD converters	MMSE=27.0	

		A=72.0		
		G=45.9		
	2 years study	E=11.0		
		MMSE=26.0		
<hr/>				
deToledo-Morrell et al. (2004) ²⁹	17 nonconverters	A=81.1	<u>ROIs (manually drawn)</u>	Logistic regressions (multivariate):
		G=47.1	ERc (l/r)	<u>Both hemispheres together</u>
		E=15.2	HC (l/r)	ERc (OD per 0.1 unit: 2.02)
		MMSE=28.0		
				<u>Separated by hemisphere</u>
	10 AD converters	A=82.7		Right ERc (OD per 0.1 unit: 3.2) better than left
		G=40		ERc (OD=2.3)
		E=18.4		
		MMSE=26.1		
	3 years			

Devanand et al. (2012) ³⁰	99 nonconverters	A=65.2	<u>ROIs (volumetric analyses and surface morphometry; manually drawn)</u>	Cox regressions (univariate):
		G=44.4		HC: pronounced reductions in the anterior CA
		E=15.3		region bilaterally, adjacent portion of the
		MMSE=28.0		subiculum and dentate gyrus.
	31 AD converters	A=73.2	HC	ERc: several regions; most prominent in the
		G=43.2	PHc	anterior-inferior pole bilaterally
		E=13.7	ERc	PHc: less robust: mid-regions in the dorso-anterior
		MMSE=26.3		and dorsal projections bilaterally
	3 years study			Cox regressions (multivariate):
				(visually identified points from the center of the
				most prominently significant clusters in left and
				right HC and ERc)
				CA1 region right HC, subiculum right and left HC,
				anterior inferomedial points in left and right ERc.

				Logistic regressions (3 year-FU):
				Subregions involved in HC and PHc were similar in the survival and logistic regression analyses.
				ERc: anterior pole and mid-region
Jack et al. (2010) ³¹	129 nonconverters	A=75.0	<u>Pittsburgh compound B positron emission tomography</u>	Cox regressions (multivariate): A β load: 2.6 increased risk for an individual in the 75 th versus 25 th percentage HC: 2.6 increased risk for an individual in the 25 th versus 75 th
		G=71.0	A β load	
		E=16.0		
		MMSE=28.0	<u>ROIs (Freesurfer)</u>	
	89 AD converters	A=75.0	Hippocampal volume	
		G=62.0		
		E=16.0		
		MMSE=26.0		
	2 years study			
Karas et al. (2008) ³²	23 nonconverters	A=72.4	VBM whole brain analyses	VBM regressions:

11 AD converters	G=23.1	Left medial temporal lobe structures
	E=n.a.	(hippocampus, PHc, fusiform gyrus, amygdala)
	MMSE=27.5	Left lateral temporal lobe structures (superior and middle temporal pole)
	A=72.7	Left parietal lobe (angular gyrus, inferior parietal lobule)
	G=27.2	Right lateral temporal lobe (superior, middle, inferior temporal gyrus, superior and middle temporal lobe)
3 years study	E=n.a.	
	MMSE=25.9	
		(after covariate correction):
		Left parietal atrophy (angular gyrus, inferior parietal lobule)
		Left temporal lobe atrophy (superior and middle temporal gyrus)

Killiany et al. (2000) ³³	24 normal controls	A=71.6	<u>ROIs (manually drawn)</u>	Discrimination analyses:
		G=41.6	ERc, volume of the banks of the superior temporal sulcus, and cingulate gyrus (subdivided into three sections: rostral portion, caudal portion, posterior cingulate)	<u>Converters vs. nonconverters vs. normal controls:</u> ERc, banks of the superior temporal sulcus, caudal portion of anterior cingulate
		E=n.a.		
		MMSE=n.a.		
	60 nonconverters	A=71.5	<u>ROIs of cerebrospinal fluid spaces (automated)</u>	<u>Converters vs. nonconverters:</u>
		G=40	Temporal horns, suprasellar cisterns, third ventricle, lateral ventricles, sylvian fissures and interhemispheric fissure	Banks of the superior temporal sulcus caudal portion of the anterior cingulate
		E=n.a		
		MMSE=n.a.		
	19 AD converters	A=73.5		
		G=47.3		
		E=n.a.		

			MMSE=n.a.	
	AD patients	A=67.8		
		G=43.8		
		E=n.a.		
		MMSE=24.8		
	3 years			
Macdonald et al. (2013) ³⁴	137 nonconverters	A=75.1	<u>ROIs (MIDAS software)</u>	AUC (univariate):
		G=64.2	HC, temporal horn, whole brain, and ventricle	HC=0.62
		E=n.a.	regions	Temporal horns=0.66
		MMSE=27.4		
	61 AD converters	A=74.4		
		G=63.9		

		E=n.a.		
		MMSE=36.5		
	2 years study			
Risacher et al. (2009) ³⁵	206 normal controls	A=76.0	<u>ROI analyses</u>	ROI analyses:
		G=51.9	Grey matter density of left and right	<u>Converters vs. nonconverters</u>
		E=16.1	hippocampus	Significantly reduced GM density in left and right
		MMSE=29.1		HC
	277 nonconverters	A=75.1	<u>Freesurfer (VOI and cortical thickness)</u>	Freesurfer analyses
		G=64.3	Bilateral HC and amygdalar nuclei, ERc (l/r),	<u>Converters vs. nonconverters</u>
		E=15.8	inferior, middle and superior temporal gyri	Reduced bilateral HC volume, bilateral amygdalar
		MMSE=27.1	(l/r), inferior parietal gyrus and precuneus(l/r)	volumes, thinner bilateral ERc; reduced cortical
				thinning bilaterally in the inferior, middle left and
				superior temporal gyri
	62 AD converters	A=74.3	<u>VBM statistical analyses</u>	
		G=58.1		VMB pairwise comparisons (ANOVA):

		E=15.2		<u>Converters vs. nonconverters</u>
		MMSE=26.7		Significantly reduced GM density in bilateral MTL
				regions with a global maximum in the right insula
				and additional local maxima in bilateral amygdalar
	AD patients	A=75.4		and HC regions
		G=52.0		Pairwise comparisons & effect sizes:
		E=14.8		Highest effect size:
		MMSE=23.5		Bilateral HC volume
	2-3 year study			
	(conversion within one			
	year)			Effect sizes:
				<u>Converters vs. nonconverters</u>
				Bilateral mean HC volume : highest effect size
				(d=0.603)
Stoub et al. (2005) ³⁶	44 nonconverters	A=80.0	<u>ROIs (manually drawn)</u>	Cox regressions (multivariate):
		G=36.4	ERc	ERc (for 0.25 unit increase, hazard ratio=4.98)
		E=15.0	HC	

		MMSE=25.5		
	14 AD converters	A=81.0		
		G=28.5		
		E=18.0		
		MMSE=26.9		
	5 years study			
Trzepacz et al. (2014) ³⁷	30 nonconverters	A=74.2	<u>Volumetric MRI (ROI)</u>	Elastic regressions (accuracy univariate):
		G=70	Middle and inferior temporal cortex, fusiform	<u>MRI</u>
		E=15.9	cortex, ERc, whole brain, ventricle, HC and	Temporal (Accuracy=72%)
		MMSE=28.3	intracranial volume	HC (68%)
				ERc (68%)
	20 AD converters	A=75.4	<u>PIB-PET</u>	Fusiform (62%)
		G=60	13 measures	Whole brain (61%)
		E=16.3		

	MMSE=26.2	<u>FDG-PET</u>	<u>PIB</u>
2 years study		5 measures	Lateral temporal cortex (68%)
			Frontal cortex (64%)
		<u>Genetics</u>	Composite (64%)
		ApoE ε4 status	
			<u>FDG</u>
			Number of pixels with hypometabolic activity 3 SD below normal mean (62%)
			Elastic regressions (weights multivariate):
			MRI-HC (-0.35), MRI-Temporal (-0.28), MRI-ERc (-0.21), PIB-medial temporal cortex (0.18), FDG-average cerebral metabolic rate of glucose in frontal parietal and temporal cortices(-0.15), PIB-anterior ventral striatum (0.12), PIB-lateral temporal cortex (0.08)

White matter diffusion tensor imaging				
Fellgiebel et al. (2006) ³⁸	7 nonconverters	A=65.1	<u>ROIs</u>	Mann Whitney U-Test & Kaplan-Meier survival curves (univariate): Significant higher probability of conversion in MCI patients with left HC diffusivity values
		G=42.8	HC diffusivity (DTI)	
		E=11.0	HC volumetry (VBM)	
		MMSE=25.6		
	6 AD converters	A=72.0		
		G=50.0		
		E=12.0		
		MMSE=25.2		
	1.5 years			
van Bruggen et al. (2012) ³⁹	8 nonconverters	All MCI patients	<u>ROIs (FA, DR, DA)</u>	Voxel-wise group statistics:

	9 AD converters	A=66.0	Corpus callosum, fornix and cingulum	<u>Converters (relative to nonconverters)</u>
		G=n.a.		Corpus callosum:
		E=n.a.		FA (low), DR (high) > DA (high)
		MMSE=26.8 (MCI-normal controls)		Cingulum:
		MMSE=26.2 (MCI-c)		FA (low), DR (high)
				Fornix:
				FA (low), DR (high), DA (high)
	1-1.5 years study			
Mielke et al. (2012) ⁴⁰	17 nonconverters	A=74.5	<u>Demographics</u>	AUC (univariate):
		G=70.6	Age	Higher age=0.71 (sensitivity 66.7%, specificity 70.6%)
		E=15.3		
		MMSE=27.2	<u>Cognitive markers</u>	
			CDR-sum	Higher CDR-sum=0.73 (sensitivity 50.0%, specificity 88.3%)
	6 AD converters	A=78.7	MMSE	
		G=66.7		

2.5 years		E=16.3	<u>Imaging</u>	Lower MMSE=0.82 (sensitivity 50%, specificity 88.24%)
		MMSE=25.0	Posterior cingulate, fornix (MD, DA,DR, FA) and HC volume (VBM)	Posterior cingulate (best measure) [~] High MD=0.73 (sensitivity 83.3%, specificity 76.5%) High DR=0.73 (sensitivity 83.3%, specificity 82.4%) Fornix (best measure) Low FA=0.95 (sensitivity 83.3%, specificity 100%) Low HC volume= 0.98(sensitivity 83.3%, specificity 100%)
Ringman et al. (2007) ⁴¹	<u>Presymptomatic participants and demented patients:</u>	n.a.	<u>ROIs (T1 MRI)</u> Grey matter volume, white matter volume and HC volume	t-tests: Fornix area ($p=0.043$)

7 FAD mutation non-carriers		FA fornix ($p=0.008$)
	<u>ROIs (DTI)</u>	FA frontal white matter L ($p=0.045$)
8 FAD mutation carriers	Fornix area	
	FA mean whole brain	Logistic regressions in presymptomatic participants (outcome: mutation status):
	FA fornix	
	FA cingulum (r+l)	FA fornix ($p=0.005$)
Cross-sectional study		Left frontal white FA ($p=0.007$)
	FA perforant pathway area (r+l)	
	FA genu of corpus callosum(r+l)	Cross sectional area of the fornix ($p=.031$)
	FA splenium of corpus callosum(r+l)	
	FA frontal white matter(r+l)	
	FA corticospinal (r+l)	
Imaging and Cognition		

Devanand et al. (2007) ⁴²	102 nonconverters	A=64.8	<u>Cognition</u>	Logistic regressions (AUC univariate):
		G=44.4	<u>SRT</u> : total and delayed recall	<u>Best single measure</u>
		E=15.6	<u>WMS</u> : visual reproduction (immediate and delayed recall)	SRT delayed recall (AUC=.814)
		MMSE=28.0		
	37 AD converters	A=72.2	<u>WAIS-R</u> : similarities, Digit Symbol Test, Object Assembly, Block Design,	Logistic regressions (AUC multivariate):
		G=43.2	<u>Verbal Fluency</u> : letter fluency, category fluency (animals)	<u>Best combined model</u>
		E=14.1	<u>BNT</u>	MMSE; SRT delayed recall, WAIS-R Digit Symbol, HC, ERc, age (AUC=0.912)
		MMSE=26.2	<u>BDAE</u> : comprehension, repetition, Rosen	
	3 years study		Drawing Test	
			<u>Neuroimaging</u>	
Devanand et al. (2008) ⁴³	109 nonconverters	A=64.9	HC volume, ERc volume, PHc volume and supratentorial intracranial volume	
			<u>Demographics</u>	Logistic regressions (AUC univariate):

		G=44.9	Age	<u>Best cognitive measure</u>
		E=15.4		SRT immediate recall (AUC=0.849)
		MMSE=27.9	<u>Cognitive markers</u>	<u>Best imaging marker</u>
			MMSE; SRT Immediate Recall, WAIS-R Digit	ERc (highest imaging)(AUC=0.773)
	39 AD converters	A=73.2	Symbol, FAQ Informant	
		G=43.6		Logistic regressions (AUC multivariate):
		E=14.0	<u>Medical Marker</u>	<u>Cognitive and medical markers</u>
		MMSE=26.3	UPSIT	Age, MMSE, SRT Immediate Recall, UPSIT FAQ
	3 years study			(AUC=0.934)
			<u>Imaging</u>	
			HC, ERc	<u>Cognitive, medical and imaging markers</u>
				Age, MMSE, SRT Immediate Recall, UPSIT, FAQ,
				HC, ERc (AUC=0.951)
Jack et al. (1999) ⁴⁴	53 nonconverters	n.a.	<u>Demographics</u>	Cox regressions (univariate):
	27 AD converters		Age, ApoE status	

HC ($p=0.02$), DRS ($p=0.03$), FCSRT free recall

($p=0.02$), age ($p=0.04$)

Cognitive markers

MMSE, DRS, *WMS-R*: Logical Memory II

Subtest, *AVLT*: percent delayed retention test;

FCSRT: total free recall, delayed recall, COWAT

Cox regressions (bivariate: HC + each other predictor):

HC significant in all models

Medical variables

Estrogen replacement, hypertension, ischemic

heart disease

Imaging ROI (Freesurfer)

HC volume

3 years study

Abbreviations: %m = percent male; yrs = years; MMSE = Mini Mental State Examination; ROI = regions of interest; HC = hippocampus; n.a. = not applicable; VMB = voxel-based morphometry; ERc = entorhinal cortex; PHc = parahippocampal gyrus; MTL = mediotemporal lobe; AUC = area under the curve; OD = odds ratio; A β = amyloid beta; ApoE ϵ 4 = Apolipoprotein ϵ 4; DTI = diffusion tensor imaging; FA = fractional anisotropy; DR = radial diffusivity; DA = axial diffusivity; CDR = Clinical Dementia Rating; MD = mean diffusivity; FAD = familial Alzheimer's disease; SRT = Selective Reminding Test; WMS = Wechsler Memory Scale; WAIS-R = Wechsler Adult

Intelligence Scale-Revised; BNT = Boston Naming Test; BDAE = Boston Diagnostic Aphasia Examination; FAQ = Pfeffer Functional Activity Questionnaire; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification; DRS = Dementia Rating Scale; WMS-R = Wechsler Memory Scale-Revised; AVLT = Auditory Verbal Learning Test; FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test; COWAT = Controlled Oral Word Association Test.

References:

- [1] Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, Fukumoto H, Blennow K, Hyman BT, Irizarry MC, Wahlund LO, Lannfelt L, Ingelsson M (2009) Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* **27**, 458-464.
- [2] Brys M, Pirraglia E, Rich K, Rolstad S, Mosconi L, Switalski R, Glodzik-Sobanska L, De Santi S, Zinkowski R, Mehta P, Pratico D, Saint Louis LA, Wallin A, Blennow K, de Leon MJ (2009) Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* **30**, 682-690.
- [3] Herukka SK, Hallikainen M, Soininen H, Pirttila T (2005) CSF Abeta42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. *Neurology* **64**, 1294-1297.
- [4] Kester MI, Verwey NA, van Elk EJ, Blankenstein MA, Scheltens P, van der Flier WM (2011) Progression from MCI to AD: predictive value of CSF Abeta42 is modified by APOE genotype. *Neurobiol Aging* **32**, 1372-1378.
- [5] Lanari A, Parnetti L (2009) Cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of conversion in patients with mild cognitive impairment: 4-year follow-up in a routine clinical setting. *ScientificWorldJournal* **9**, 961-966.
- [6] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosen E, Aarsland D, Visser PJ, Schroder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirttila T, Wallin A, Jonhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K (2009) CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* **302**, 385-393.
- [7] Parnetti L, Lanari A, Silvestrelli G, Saggese E, Reboldi P (2006) Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: role of CSF biochemical markers. *Mech Ageing Dev* **127**, 129-132.

- [8] Schonknecht P, Pantel J, Kaiser E, Thomann P, Schroder J (2007) Increased tau protein differentiates mild cognitive impairment from geriatric depression and predicts conversion to dementia. *Neurosci Lett* **416**, 39-42.
- [9] Zetterberg H, Wahlund LO, Blennow K (2003) Cerebrospinal fluid markers for prediction of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* **352**, 67-69.
- [10] Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O (2012) Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* **69**, 98-106.
- [11] Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, Andreasen N, Wiltfang J, Otto M, Shen Y, Dodel R, Du Y, Farlow M, Moller HJ, Blennow K, Buerger K (2004) Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* **9**, 705-710.
- [12] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L (2006) Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* **5**, 228-234.
- [13] Palmqvist S, Hertze J, Minthon L, Wattmo C, Zetterberg H, Blennow K, Londos E, Hansson O (2012) Comparison of brief cognitive tests and CSF biomarkers in predicting Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: six-year follow-up study. *PLoS One* **7**, e38639.
- [14] Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A (2002) Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **59**, 1729-1734.
- [15] Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ, Shaw LM, Petersen RC, Jack CR, Jr., Feldman HH, Bokde AL, Alexander GE, Scheltens P, Vellas B, Dubois B, Weiner M, Hampel H, North American Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2012) Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol Aging* **33**, 1203-1214.
- [16] Gomar JJ, Bobes-Bascaran MT, Conejero-Goldberg C, Davies P, Goldberg TE, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2011) Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Arch Gen Psychiatry* **68**, 961-969.

- [17] Cui Y, Liu B, Luo S, Zhen X, Fan M, Liu T, Zhu W, Park M, Jiang T, Jin JS, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2011) Identification of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using multivariate predictors. *PLoS One* **6**, e21896.
- [18] Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, Petersen RC, Shaw LM, Trojanowski JQ, Jack CR, Jr., Weiner MW, Jagust WJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2010) Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology* **75**, 230-238.
- [19] Llano DA, Laforet G, Devanarayan V, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2011) Derivation of a new ADAS-cog composite using tree-based multivariate analysis: prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **25**, 73-84.
- [20] Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Nemoto M, Tomita N, Ootsuki M, Arai H, Sasaki H (2004) Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in patients with mild cognitive impairment: implications for 2 major pathways. *Arch Neurol* **61**, 716-720.
- [21] Prestia A, Caroli A, Herholz K, Reiman E, Chen K, Jagust WJ, Frisoni GB, Translational Outpatient Memory Clinic Working G, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2013) Diagnostic accuracy of markers for prodromal Alzheimer's disease in independent clinical series. *Alzheimers Dement* **9**, 677-686.
- [22] Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Choudhury KR, Calhoun VD, Coleman RE, Doraiswamy PM, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2013) Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. *Radiology* **266**, 583-591.
- [23] Vos S, van Rossum I, Burns L, Knol D, Scheltens P, Soininen H, Wahlund LO, Hampel H, Tsolaki M, Minthon L, Handels R, L'Italien G, van der Flier W, Aalten P, Teunissen C, Barkhof F, Blennow K, Wolz R, Rueckert D, Verhey F, Visser PJ (2012) Test sequence of CSF and MRI biomarkers for prediction of AD in subjects with MCI. *Neurobiol Aging* **33**, 2272-2281.
- [24] Westman E, Muehlboeck JS, Simmons A (2012) Combining MRI and CSF measures for classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment conversion. *Neuroimage* **62**, 229-238.

Supplementary Table 2: Longitudinal studies examining neuroimaging (grey matter and white matter) predictors for developing AD dementia in MCI patients.

Authors	Numbers of subjects	Age (A)	Variables	Results/Final models
	Methodological issues	Gender (G) % m		
		Education (E) yrs		
Grey matter imaging				
Apostolova et al. (2006)[1]	7 improvers	A=75.1	<u>ROI (volumetric analyses)</u>	t-tests (univariate):
		G=28.5	HC subregions	<u>Converters vs. nonconverters</u>
		E=15.6		Greater atrophy in CA1 hippocampal
		MMSE=28.3		subregion
	7 nonconverters	A=72.7		
		G=57.1		
		E=15.8		
		MMSE=28.9		
	6 AD converters	A=68.3		
		G=66.7		
		E=15.6		

MMSE=27.8				
3 years study				
Bell-McGinty (2005)[2]	23 nonconverters	All MCI patients:	VBM whole brain analyses	VBM statistical analyses:
	14 AD converters	A=71.9		<u>Converters vs. nonconverters</u>
		G=45.9		Greater baseline atrophy in the left ERc,
		E=n.a.		bilateral superior temporal gyri, and right
		MMSE=25.5		inferior frontal gyrus
3 years study				
Chételat et al. (2005)[3]	11 nonconverters	A=67.1	VBM whole brain analyses	VBM statistical analyses:
		G=36.4		<u>Converters vs. nonconverters</u>
		E=9.4		Greater atrophy in posterior HC,
		MMSE=27.8		PHc, lingual and fusiform gyri (right
				hemisphere)
	7 AD converters	A=74.0		
		G=57.1		
		E=10.6		
		MMSE=26.6		
1.5 years study				

Clerx et al. (2013)[4]	Descripta	Atlas-based hippocampal measurement, manual hippocampal measurement, visual rating of MTL atrophy, lateral ventricle	AUC (univariate): <u>Total sample</u> Atlas-based HC measurement (AUC=0.71) Manual HC volume (AUC=0.71) Visual rating MTL (AUC=0.65) Lateral ventricle (AUC=0.60)
	(multicenter cohort)		
	126 nonconverters		
	A=69.4		
	G=29.7		
	E=8.4		
	MMSE=27.5		<u>Descripta cohort</u>
	30 AD converters		Atlas based HC measurement (AUC=0.74) Manual HC volume (AUC=0.71)
	A=74.1		
	G=43.3		
	E=8.9		
	2 years study	MMSE=26.0	
	VUmc (Amsterdam; single-center cohort)		<u>VUmc cohort</u> Manual hippocampus (AUC=0.69) Atlas-based HC measurement(AUC=0.68) Visual rating MTL (AUC=0.65)
	111 nonconverters		

		A=70.4		
		G=61.3		
		E=11.0		
	61 AD converters	MMSE=27.0		
		A=72.0		
		G=45.9		
	2 years study	E=11.0		
		MMSE=26.0		
deToledo-Morrell et al. (2004)[5]	17 nonconverters	A=81.1	<u>ROIs (manually drawn)</u>	Logistic regressions (multivariate):
		G=47.1	ERc (l/r)	<u>Both hemispheres together</u>
		E=15.2	HC (l/r)	ERc (OD per 0.1 unit: 2.02)
		MMSE=28.0		
				<u>Separated by hemisphere</u>
	10 AD converters	A=82.7		Right ERc (OD per 0.1 unit: 3.2) better than
		G=40		left ERc (OD=2.3)
		E=18.4		

MMSE=26.1				
3 years				
Devanand et al. (2012)[6]	99 nonconverters	A=65.2	<u>ROIs (volumetric analyses and surface morphometry; manually drawn)</u>	Cox regressions (univariate): HC: pronounced reductions in the anterior CA region bilaterally, adjacent portion of the subiculum and dentate gyrus. ERc: several regions; most prominent in the anterior-inferior pole bilaterally
		G=44.4		
		E=15.3		
		MMSE=28.0		
	31 AD converters	A=73.2	PHc ERc	PHc: less robust: mid-regions in the dorso-anterior and dorsal projections bilaterally
		G=43.2		
		E=13.7		
		MMSE=26.3		
	3 years study			Cox regressions (multivariate): (visually identified points from the center of the most prominently significant clusters in left and right HC and ERc) CA1 region right HC, subiculum right and left HC, anterior inferomedial points in left and right ERc.

				Logistic regressions (3 year-FU):
				Subregions involved in HC and PHc were similar in the survival and logistic regression analyses.
				ERc: anterior pole and mid-region
Jack et al. (2010)[7]	129 nonconverters	A=75.0	<u>Pittsburgh compound B positron emission</u>	Cox regressions (multivariate):
		G=71.0	<u>tomography</u>	Aβ load: 2.6 increased risk for an individual in
		E=16.0	Aβ load	the 75 th versus 25 th percentage
		MMSE=28.0		HC: 2.6 increased risk for an individual in the
			<u>ROIs (Freesurfer)</u>	25 th versus 75 th
	89 AD converters	A=75.0	Hippocampal volume	
		G=62.0		
		E=16.0		
		MMSE=26.0		
	2 years study			
Karas et al. (2008)[8]	23 nonconverters	A=72.4	VBM whole brain analyses	VBM regressions:
		G=23.1		

	E=n.a.	Left medial temporal lobe structures
	MMSE=27.5	(hippocampus, PHc, fusiform gyrus, amygdala)
11 AD converters	A=72.7	Left lateral temporal lobe structures
	G=27.2	(superior and middle temporal pole)
	E=n.a.	Left parietal lobe (angular gyrus, inferior parietal lobule)
	MMSE=25.9	
3 years study		Right lateral temporal lobe (superior, middle, inferior temporal gyrus, superior and middle temporal lobe)
		(after covariate correction):
		Left parietal atrophy (angular gyrus, inferior parietal lobule)
		Left temporal lobe atrophy (superior and middle temporal gyrus)

Killiany et al. (2000)[9]	24 normal controls	A=71.6	<u>ROIs (manually drawn)</u>	Discrimination analyses:
		G=41.6	ERc, volume of the banks of the superior	<u>Converters vs. nonconverters vs. normal</u>
		E=n.a.	temporal sulcus, and cingulate gyrus	<u>controls:</u>
		MMSE=n.a.	(subdivided into three sections: rostral	ERc, banks of the superior temporal sulcus,
	60 nonconverters		portion, caudal portion, posterior	caudal portion of anterior cingulate
		A=71.5	cingulate)	
		G=40		<u>Converters vs. nonconverters:</u>
		E=n.a	<u>ROIs of cerebrospinal fluid spaces</u>	Banks of the superior temporal sulcus
	19 AD converters	MMSE=n.a.	<u>(automated)</u>	caudal portion of the anterior cingulate
			Temporal horns, suprasellar cisterns, third	
		A=73.5	ventricle, lateral ventricles, sylvian fissures	
		G=47.3	and interhemispheric fissure	
		E=n.a.		
		MMSE=n.a.		

	AD patients	A=67.8		
		G=43.8		
		E=n.a.		
		MMSE=24.8		
	3 years			
Macdonald et al. (2013)[10]	137 nonconverters	A=75.1	<u>ROIs (MIDAS software)</u>	AUC (univariate):
		G=64.2	HC, temporal horn, whole brain, and	HC=0.62
		E=n.a.	ventricle regions	Temporal horns=0.66
		MMSE=27.4		
	61 AD converters	A=74.4		
		G=63.9		
		E=n.a.		
		MMSE=36.5		
	2 years study			
Risacher et al. (2009)[11]	206 normal controls	A=76.0	<u>ROI analyses</u>	ROI analyses:

	G=51.9	Grey matter density of left and right	<u>Converters vs. nonconverters</u>
	E=16.1	hippocampus	Significantly reduced GM density in left and
	MMSE=29.1		right HC
277 nonconverters	A=75.1	<u>Freesurfer (VOI and cortical thickness)</u>	Freesurfer analyses
	G=64.3	Bilateral HC and amygdalar nuclei,	<u>Converters vs. nonconverters</u>
	E=15.8	ERc (l/r), inferior, middle and superior	Reduced bilateral HC volume, bilateral
	MMSE=27.1	temporal gyri (l/r), inferior parietal gyrus	amygdalar volumes, thinner bilateral ERc;
		and precuneus(l/r)	reduced cortical thinning bilaterally in the
62 AD converters	A=74.3		inferior, middle left and superior temporal
	G=58.1		gyri
	E=15.2	<u>VBM statistical analyses</u>	
	MMSE=26.7		VMB pairwise comparisons (ANOVA):
			<u>Converters vs. nonconverters</u>
AD patients	A=75.4		Significantly reduced GM density in bilateral
	G=52.0		MTL regions with a global maximum in the
	E=14.8		right insula and additional local maxima in
	MMSE=23.5		bilateral amygdalar and HC regions

	2-3 year study (conversion within one year)			Pairwise comparisons & effect sizes: Highest effect size: Bilateral HC volume Effect sizes: <u>Converters vs. nonconverters</u> Bilateral mean HC volume : highest effect size (d=0.603)
Stoub et al. (2005)[12]	44 nonconverters	A=80.0 G=36.4 E=15.0 MMSE=25.5	<u>ROIs (manually drawn)</u> ERc HC	Cox regressions (multivariate): ERc (for 0.25 unit increase, hazard ratio=4.98)
	14 AD converters	A=81.0 G=28.5 E=18.0 MMSE=26.9		
	5 years study			

Trzepacz et al. (2014)[13]	30 nonconverters	A=74.2	<u>Volumetric MRI (ROI)</u>	Elastic regressions (accuracy univariate):
		G=70	Middle and inferior temporal cortex,	<u>MRI</u>
		E=15.9	fusiform cortex, ERc, whole brain,	Temporal (Accuracy=72%)
		MMSE=28.3	ventricle, HC and intracranial volume	HC (68%)
	20 AD converters			ERc (68%)
		A=75.4	<u>PIB-PET</u>	Fusiform (62%)
		G=60	13 measures	Whole brain (61%)
		E=16.3		
	2 years study	MMSE=26.2	<u>FDG-PET</u>	<u>PIB</u>
			5 measures	Lateral temporal cortex (68%)
				Frontal cortex (64%)
			<u>Genetics</u>	Composite (64%)
			ApoE ε4 status	
				<u>FDG</u>
				Number of pixels with hypometabolic activity
				3 SD below normal mean (62%)
Elastic regressions (weights multivariate):				

MRI-HC (-0.35), MRI-Temporal (-0.28), MRI-ERc (-0.21), PIB-medial temporal cortex (0.18), FDG-average cerebral metabolic rate of glucose in frontal parietal and temporal cortices(-0.15), PIB-anterior ventral striatum (0.12), PIB-lateral temporal cortex (0.08)

White matter diffusion tensor imaging				
Fellgiebel et al. (2006)[14]	7 nonconverters	A=65.1	<u>ROIs</u>	Mann Whitney U-Test & Kaplan-Meier survival curves (univariate): Significant higher probability of conversion in MCI patients with left HC diffusivity values
		G=42.8	HC diffusivity (DTI)	
		E=11.0	HC volumetry (VBM)	
		MMSE=25.6		
	6 AD converters	A=72.0		
		G=50.0		
		E=12.0		
		MMSE=25.2		
	1.5 years			

van Bruggen et al. (2012)[15]	8 nonconverters	All MCI patients	<u>ROIs (FA, DR, DA)</u>	Voxel-wise group statistics:
	9 AD converters	A=66.0	Corpus callosum, fornix and cingulum	<u>Converters (relative to nonconverters)</u>
		G=n.a.		Corpus callosum:
		E=n.a.		FA (low),DR (high) >DA (high)
		MMSE=26.8 (MCI-		Cingulum:
		normal controls)		FA (low), DR (high)
		MMSE=26.2 (MCI-		Fornix:
		c)		FA (low), DR (high), DA (high)
	1-1.5 years study			
Mielke et al. (2012)[16]	17 nonconverters	A=74.5	<u>Demographics</u>	AUC (univariate):
		G=70.6	Age	Higher age=0.71 (sensitivity 66.7%,
		E=15.3		specificity 70.6%)
		MMSE=27.2	<u>Cognitive markers</u>	
			CDR-sum	Higher CDR-sum=0.73 (sensitivity 50.0%,
	6 AD converters	A=78.7	MMSE	specificity 88.3%)
		G=66.7		

2.5 years		E=16.3	<u>Imaging</u>	Lower MMSE=0.82 (sensitivity 50%, specificity 88.24%)
		MMSE=25.0	Posterior cingulate, fornix (MD, DA,DR, FA) and HC volume (VBM)	Posterior cingulate (best measure)''
				High MD=0.73 (sensitivity 83.3%, specificity 76.5%)
				High DR=0.73 (sensitivity 83.3%, specificity 82.4%)
				Fornix (best measure)
				Low FA=0.95 (sensitivity 83.3%, specificity 100%)
				Low HC volume= 0.98(sensitivity 83.3%, specificity 100%)
Ringman et al. (2007)[17]	<u>Presymptomatic participants and demented patients:</u>	n.a.	<u>ROIs (T1 MRI)</u>	t-tests:
			Grey matter volume, white matter volume and HC volume	Fornix area ($p=0.043$)
				FA fornix ($p=0.008$)

7 FAD mutation non-carriers	8 FAD mutation carriers	Cross-sectional study	ROIs (DTI)	FA frontal white matter L ($p=0.045$)
			Fornix area	Logistic regressions in presymptomatic participants (outcome: mutation status):
			FA mean whole brain	
			FA fornix	FA fornix ($p=0.005$)
			FA cingulum (r+l)	Left frontal white FA ($p=0.007$)
			FA perforant pathway area (r+l)	Cross sectional area of the fornix ($p=.031$)
			FA genu of corpus callosum(r+l)	
			FA splenium of corpus callosum(r+l)	
			FA frontal white matter(r+l)	
			FA corticospinal (r+l)	
Imaging and Cognition				
Devanand et al. (2007)[18]	102 nonconverters	A=64.8	Cognition	Logistic regressions (AUC univariate):
		G=44.4	SRT: total and delayed recall	Best single measure
		E=15.6	WMS: visual reproduction (immediate and	SRT delayed recall (AUC=.814)
		MMSE=28.0	delayed recall)	
				Logistic regressions (AUC multivariate):

	37 AD converters	A=72.2	<u>WAIS-R</u> : similarities, Digit Symbol Test,	<u>Best combined model</u>
		G=43.2	Object Assembly, Block Design,	MMSE; SRT delayed recall, WAIS-R Digit
		E=14.1	<u>Verbal Fluency</u> : letter fluency, category	Symbol, HC, ERc, age (AUC=0.912)
		MMSE=26.2	fluency (animals)	
	3 years study		<u>BNT</u>	
			<u>BDAE</u> : comprehension, repetition, Rosen	
			Drawing Test	
Devanand et al. (2008)[19]	109 nonconverters	A=64.9	<u>Neuroimaging</u>	
			HC volume, ERc volume, PHc volume and	
			supratentorial intracranial volume	
		G=44.9	<u>Demographics</u>	Logistic regressions (AUC univariate):
		E=15.4	Age	<u>Best cognitive measure</u>
				SRT immediate recall (AUC=0.849)
	39 AD converters	MMSE=27.9	<u>Cognitive markers</u>	<u>Best imaging marker</u>
			MMSE; SRT Immediate Recall, WAIS-R	ERc (highest imaging)(AUC=0.773)
		A=73.2	Digit Symbol, FAQ Informant	
		G=43.6		Logistic regressions (AUC multivariate):

	3 years study	E=14.0	<u>Medical Marker</u>	<u>Cognitive and medical markers</u>
		MMSE=26.3	UPSIT	Age, MMSE, SRT Immediate Recall, UPSIT
				FAQ (AUC=0.934)
			<u>Imaging</u>	
			HC, ERc	<u>Cognitive, medical and imaging markers</u>
				Age, MMSE, SRT Immediate Recall, UPSIT,
				FAQ, HC, ERc (AUC=0.951)
Jack et al. (1999)[20]	53 nonconverters	n.a.	<u>Demographics</u>	Cox regressions (univariate):
	27 AD converters		Age, ApoE status	HC ($p=0.02$), DRS ($p=0.03$), FCSRT free recall
				($p=0.02$), age ($p=0.04$)
			<u>Cognitive markers</u>	
			MMSE, DRS, <i>WMS-R</i> : Logical Memory II	Cox regressions (bivariate: HC + each other
			Subtest, <i>AVLT</i> : percent delayed retention	predictor):
			test; <i>FCSRT</i> : total free recall, delayed	HC significant in all models
			recall, COWAT	
			<u>Medical variables</u>	

	Estrogen replacement, hypertension, ischemic heart disease
3 years study	<u>Imaging ROI (Freesurfer)</u> HC volume

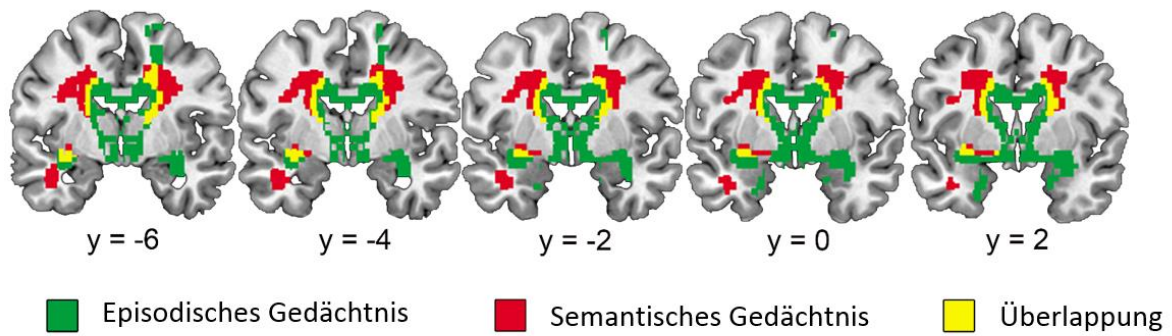
Abbreviations: %m = percent male; yrs = years; MMSE = Mini Mental State Examination; ROI = regions of interest; HC = hippocampus; n.a. = not applicable; VMB = voxel-based morphometry; ERc = entorhinal cortex; PHc = parahippocampal gyrus; MTL = mediotemporal lobe; AUC = area under the curve; OD = odds ratio; A β = amyloid beta; ApoE ϵ 4 = Apolipoprotein ϵ 4; DTI = diffusion tensor imaging; FA = fractional anisotropy; DR = radial diffusivity; DA = axial diffusivity; CDR = Clinical Dementia Rating; MD = mean diffusivity; FAD = familial Alzheimer's disease; SRT = Selective Reminding Test; WMS = Wechsler Memory Scale; WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; BNT = Boston Naming Test; BDAE = Boston Diagnostic Aphasia Examination; FAQ = Pfeffer Functional Activity Questionnaire; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification; DRS = Dementia Rating Scale; WMS-R = Wechsler Memory Scale-Revised; AVLT = Auditory Verbal Learning Test; FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test; COWAT = Controlled Oral Word Association Test.

References:

- [1] Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, Thompson PM (2006) Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol* **63**, 693-699.
- [2] Bell-McGinty S, Lopez OL, Meltzer CC, Scanlon JM, Whyte EM, Dekosky ST, Becker JT (2005) Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **62**, 1393-1397.
- [3] Chetelat G, Landeau B, Eustache F, Mezenge F, Viader F, de la Sayette V, Desgranges B, Baron JC (2005) Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* **27**, 934-946.

-
- [4] Clerx L, van Rossum IA, Burns L, Knol DL, Scheltens P, Verhey F, Aalten P, Lapuerta P, van de Pol L, van Schijndel R, de Jong R, Barkhof F, Wolz R, Rueckert D, Bocchetta M, Tsolaki M, Nobili F, Wahlund LO, Minthon L, Frolich L, Hampel H, Soininen H, Visser PJ (2013) Measurements of medial temporal lobe atrophy for prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* **34**, 2003-2013.
- [5] deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, Wu J, Turner DA (2004) MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging* **25**, 1197-1203.
- [6] Devanand DP, Bansal R, Liu J, Hao X, Pradhaban G, Peterson BS (2012) MRI hippocampal and entorhinal cortex mapping in predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuroimage* **60**, 1622-1629.
- [7] Jack CR, Jr., Wiste HJ, Vemuri P, Weigand SD, Senjem ML, Zeng G, Bernstein MA, Gunter JL, Pankratz VS, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Shaw LM, Trojanowski JQ, Knopman DS, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2010) Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* **133**, 3336-3348.
- [8] Karas G, Sluimer J, Goekoop R, van der Flier W, Rombouts SA, Vrenken H, Scheltens P, Fox N, Barkhof F (2008) Amnestic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* **29**, 944-949.
- [9] Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Hyman BT, Albert MS (2000) Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **47**, 430-439.
- [10] Macdonald KE, Bartlett JW, Leung KK, Ourselin S, Barnes J, investigators A (2013) The value of hippocampal and temporal horn volumes and rates of change in predicting future conversion to AD. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **27**, 168-173.
- [11] Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2009) Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res* **6**, 347-361.
- [12] Stoub TR, Bulgakova M, Leurgans S, Bennett DA, Fleischman D, Turner DA, deToledo-Morrell L (2005) MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* **64**, 1520-1524.

-
- [13] Trzepacz PT, Yu P, Sun J, Schuh K, Case M, Witte MM, Hochstetler H, Hake A, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2014) Comparison of neuroimaging modalities for the prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging* **35**, 143-151.
- [14] Fellgiebel A, Dellani PR, Greverus D, Scheurich A, Stoeter P, Muller MJ (2006) Predicting conversion to dementia in mild cognitive impairment by volumetric and diffusivity measurements of the hippocampus. *Psychiatry Res* **146**, 283-287.
- [15] van Bruggen T, Stieltjes B, Thomann PA, Parzer P, Meinzer HP, Fritzsche KH (2012) Do Alzheimer-specific microstructural changes in mild cognitive impairment predict conversion? *Psychiatry Res* **203**, 184-193.
- [16] Mielke MM, Okonkwo OC, Oishi K, Mori S, Tighe S, Miller MJ, Ceritoglu C, Brown T, Albert M, Lyketsos CG (2012) Fornix integrity and hippocampal volume predict memory decline and progression to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **8**, 105-113.
- [17] Ringman JM, O'Neill J, Geschwind D, Medina L, Apostolova LG, Rodriguez Y, Schaffer B, Varpetian A, Tseng B, Ortiz F, Fitten J, Cummings JL, Bartzokis G (2007) Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. *Brain* **130**, 1767-1776.
- [18] Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, Rusinek H, Pelton GH, Honig LS, Mayeux R, Stern Y, Tabert MH, de Leon MJ (2007) Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology* **68**, 828-836.
- [19] Devanand DP, Liu X, Tabert MH, Pradhaban G, Cuasay K, Bell K, de Leon MJ, Doty RL, Stern Y, Pelton GH (2008) Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* **64**, 871-879.
- [20] Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* **52**, 1397-1403.

Appendix B: Supplementäres Material der Studie II

Supplementäre Figur 1. Repräsentative Hirnschichten, in welchen FA Voxelwerte mit der episodischen und semantischen Gedächtnisleistung in unabhängigen voxel-basierten Regressionsanalysen korrelierten (MNI Koordinaten).

Appendix C: Supplementäres Material der Studie III

Supplementary Table 1. Comparison of longitudinal studies with long observation periods, at least three testing visits, and which administered comprehensive neuropsychological test batteries. Obs = Observation Period, TRI = Test-Retest Interval, Age at Baseline and Timepoints noted in Years Preceding Diagnosis. Red Boldface Type Refers to Significant Differences.

Study	N		Obs (y)	TRI (y)	Age (y)	Timepoint of emergence of neuropsychological impairment in years preceding diagnosis											
	NC	AD				-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1
Baltimore Longitudinal Study of Aging																	
Grober et al., 2008 [1]	822	92	15	2	79.8 ± 6.9** (AD patients at baseline)						VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM
											EF	EF	EF	EF	EF	EF	EF
											SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu
											PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu
											eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ
Bronx Aging Study																	
Masur et al., 1994 [2]	253	64	>4	1	78.9 ± 3.0**											VEM	VEM
																NVEM	NVEM
																WM	WM
																AbReas	AbReas
																SFlu	SFlu
																VisSpat	VisSpat
																V-MS	V-MS
																Lang	Lang
Hall et al., 2001	0	75	19	1	range: 75-85	VEM PIQ	VEM PIQ	VEM PIQ	VEM PIQ	VEM PIQ	VEM PIQ	VEM PIQ	VEM PIQ	VEM PIQ	VEM PIQ	VEM PIQ	

[3]																				
Tierny et al., 2005 [4]	10y: 216 5y: 474	10y: 47 5y: 77	10	5	10y: 75.2 ± 5.7** 5y: 80.0 ± 6.2**	VEM WM AbReas SFlu PFlu Info VisSpat Attn V-MS Lang					VEM WM AbReas SFlu PFlu Info VisSpat Attn V-MS Lang									
Saxton et al., 2004 [5]	621	72	8	1	73.7 ± 4.3**	VEM NVEM EF SFlu PFlu Info VisSpat Attn V-MS Lang					VEM NVEM EF SFlu PFlu Info VisSpat Attn V-MS Lang					VEM NVEM EF SFlu PFlu Info VisSpat Attn V-MS Lang				
Elias et al., 2000 [6]	937	109	22	2	72.5 ± 5.7**	VEM NVEM WM AbReas PFlu					VEM NVEM WM AbReas PFlu									
Small et al., 1997a [7]	179	26	3	3	83.5 ± 4.7**						VEM NVEM WM SFlu PFlu									

						VisSpat MMSE	
Bäckman et al., 2001					82.2 ± 4.71**	VEM WM	VEM WM
[8]	105	15	6	3			
							VEM EF SFlu PFlu Lang Prax MMSE
Chen et al., 2000 [9]	483	120	10	2	75.6 ± 4.6**		
						VEM EF SFlu PFlu Lang Prax MMSE	VEM EF SFlu PFlu Lang Prax MMSE
Chen et al., 2001 [10]	483	68	10	2	73.1 ± 4.5**		
							VEM NVEM AbReas SFlu PFlu VisSpat Lang MMSE
Jacobs et al., 1995					73.3 ± 6.8**		
[11]	402	41	4	1			

Fabrigoule et al., 1998 [12]	1134	16	5	2	not reported (ca. 73 y)							VEM NVEM AbReas SFlu V-MS MMSE
Amieva et al., 2005 [13]	1050	215	10	2	not reported (ca. 73 y)			NVEM AbReas SFlu MMSE				
Amieva et al., 2008 [14]	350	350	15	2.3	not reported (ca. 73 y)	NVEM AbReas SFlu MMSE IADL Dep CogCom	NVEM AbReas SFlu MMSE IADL Dep CogCom	NVEM AbReas SFlu MMSE IADL Dep CogCom	NVEM AbReas SFlu MMSE IADL Dep CogCom	NVEM AbReas SFlu MMSE IADL Dep CogCom	NVEM AbReas SFlu MMSE IADL Dep CogCom	

** mean \pm SD not reported, calculated from text; VEM = Verbal episodic memory; NVEM = Nonverbal episodic memory; WM = Working Memory; EF = Executive functioning (Trail Making Test B); AbReas = Abstract Reasoning; SFlu = Semantic fluency; PFlu = Phonemic fluency; VisSpat = Visuo-spatial ability; V-MS = Visuo-motor speed; Attn = Attention; Info = Information subtest of the WAIS; Lang = Language; eVIQ = Estimated verbal intelligence; Prax = Praxis; PIQ = Performance IQ; MMSE = Mini-Mental State Examination; ADL/IADL; Activities of daily living / Instrumental activities of daily living; A/M/Dep = Affect/Mood/Depression; CogCom = Cognitive Complaints.

References

[1] Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, Kawas C (2008) Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* **14**(2), 266-278.

- [2] Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA (1994) Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* **44**(8), 1427-1432.
- [3] Hall CB, Ying J, Kuo L, Sliwinski M, Buschke H, Katz M, Lipton RB (2001) Estimation of bivariate measurements having different change points, with application to cognitive ageing. *Statist. Med* **20**, 3695–3714.
- [4] Tierney MC, Yao C, Kiss A, McDowell I (2005) Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology* **64**(11), 1853-1859.
- [5] Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, Dulberg C, Fried LP, Carlson MC, Newman AB, Kuller L (2004) Preclinical Alzheimer disease: neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology* **63**(12), 2341-2347.
- [6] Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB (2000) The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol* **57**(6), 808-813.
- [7] Small BJ, Herlitz A, Fratiglioni L, Almkvist O, Bäckman L (1997) Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychol* **11**(3), 413-420.
- [8] Bäckmann L, Small BJ, Fratiglioli L (2001) Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain* **124**, 96-102.
- [9] Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M (2000) Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, **55**(12), 1847-1853.

-
- [10] Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M (2001) Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* **58**(9), 853-858.
- [11] Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, Letenneur L, Commenges D, Mazaux JM, Orgogozo JM, Dartigues JF (1998) Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain* **121**(1), 135-141.
- [12] Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y (1995) Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* **45**(5), 957-962.
- [13] Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Dartigues JF (2005) The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* **128**(5), 1093-1101.
- [14] Amieva H, Le Goff M, Millet X, Pérès K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF (2008) Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* **64**(5), 492-498.

7. Curriculum vitae

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name Daniela Ingrid Hirni

Geburtsdatum 15. April 1983

AUSBILDUNG

August 2010 –	Doktorat in Psychologie, Memory Clinic, Basel, SupervisorIn: PD Dr. Kirsten I. Taylor; Prof. Dr. Andreas U. Monsch Thema der Dissertation: Struktur und Funktion des episodischen und semantischen Gedächtnisses bei der sehr frühen Alzheimer Krankheit
September 2008 – Juni 2010	Masterstudium (Schwerpunkt Allgemeine Psychologie und Neuropsychologie) Master-Abschluss
Mai 2008 – August 2008	Veloreise Sibirien und Mongolei
März/April 2008	Praktikum im Projekt Basel, Memory Clinic, Basel, Prof. Dr. Andreas U. Monsch
August 2007 – Februar 2008	Forschungspraktikum, Universität Bern, Prof. Dr. Katharina Henke
2004 – 2007	Universität Bern Studienrichtung Psychologie und Philosophie Bachelor Abschluss
2000 – 2004	Gymnasium Muristalden, Bern
1990 – 2000	Primar- und Sekundarschule Interlaken

BERUFSKENNTNISSE

April 2013 - **Testpsychologin an der Privatklinik Meiringen (Beschäftigungsgrad: 20%)**

Während des Studiums Serviceangestellte im Restaurant „im Juli“, Bern

Teilpensenlehrerin am Muristalden, Psychologie
und Sport, Bern

Mitarbeit (im Rahmen meiner Masterarbeit) bei
Prof. Dr. Katharina Henke, Universität Bern

Während des Doktorats

Neuropsychologische Untersuchungen mit Supervision an
der Memory Clinic, Basel

Betreuung Praktikanten, Memory Clinic, Basel

PUBLIKATIONEN

Hirni, D.I., Kivisaari, S.L., Monsch, A.U. & Taylor, K.I. (2013). Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 51, 930-937.

Egli, S.C., Hirni, D.I., Taylor, K.I., Berres, M., Regeniter, A., Gass, A., Monsch, A.U., Sollberger, M. (submitted). Early MCI: cognitive, imaging and CSF markers for conversion and cognitive decline.

Hirni, D.I., Kivisaari, S.L., Monsch, A.U., Krumm, S., Berres, M., Reinhardt, J., Ulmer, S., Stippich, C. & Taylor, K.I. (submitted). Impaired medial perirhinal and entorhinal cortex functioning twelve years preceding diagnosis of Alzheimer's disease.

WISSENSCHAFTLICHE VORTRÄGE

Hirni, D., Kivisaari, S., Monsch, A.U. & Taylor, K.I. Unterschiedliche neuronale Korrelate für das episodische und semantische Gedächtnis. 27. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropsychologie.

WISSENSCHAFTLICHE POSTERPRÄSENTATIONEN

Hirni D, Monsch AU, Gomez-Mancilla B, Taylor KI. 288.01/TT13 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience; 2011. Relative association of perirhinal and entorhinal cortex integrity with semantic and episodic memory performance: implications for early detection of Alzheimer's disease.

Hirni, D.I., Kivisaari, S.L., Monsch, A.U., Krumm, S., Berres, M., Reinhardt, J, Ulmer, S., Stippich, C. & Taylor, K.I. 761.14/GGG22 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, California: Society for Neuroscience; 2013. Impaired medial perirhinal and entorhinal cortex functioning twelve years preceding diagnosis of Alzheimer's disease.